Aus dem Pharmakologischen Institut
Direktor: Prof. Dr. med. M. Siess
Abteilung für Molekularpharmakologie
Leiter: Prof. Dr. med. D. Winne
der Universität Tübingen

Die Auswertung bei den tierexperimentellen Methoden zur Bestimmung der gastrointestinalen Resorption in vivo

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Albrecht BUNTZ
aus Halzhausen
1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0001

Aus dem Pharmakologischen Institut
Direktor: Prof. Dr. med. M. Siess
Abteilung für Molekularpharmakologie
Leiter: Prof. Dr. med. D. Winne
der Universität Tübingen

Die Auswertung bei den tierexperimentellen Methoden zur Bestimmung der gastrointestinalen Resorption in vivo

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Albrecht B U N T Z
aus Halzhausen
1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. med. H. Haselmann
Berichterstatter:	Prof. Dr. med. D. Winne (Prof. Dr. med. M. Siess)

Lieber, geschätzter Max B ü h l e r

Nimm die Widmung meiner Promotionsschrift
als Ausdruck meiner Verbundenheit und großen
Dankbarkeit entgegen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung 1

2. Begriffsbestimmung 2

2.1 Abgrenzung der besprochenen Resorptionsmethoden 2

2.2 Die Resorptionsraten 3

2.3 Die Applikationsarten 6

3. Untersuchung der Resorption an einem begrenzten Abschnitt des Gastrointestinaltraktes 7

3.1 Bestimmung der Verschwindensrate aus dem Lumen 8

3.1.1 Bestimmung der Verschwindensrate bei ein- oder mehrmaliger Applikation 8

3.1.2 Bestimmung der Verschwindensrate bei luminaler Rezirkulation 12

3.1.3 Bestimmung der Verschwindensrate bei einmaliger luminaler Perfusion 18

3.2 Bestimmung des Wassernettofluxes 21

3.3 Bestimmung der Erscheinensrate auf der Blutseite 25

3.3.1 Bestimmung der Erscheinensrate im Darmvenenblut 25

3.3.2 Bestimmung der Erscheinensrate im Pfortaderblut 27

3.3.3 Bestimmung der Erscheinensrate in der Lymphe 28

3.3.4 Bestimmung der Erscheinensrate auf der Serosaseite 29

3.4 Bestimmung der Aufnahmerate in die Magen- bzw. Darmwand 30

4. Untersuchung der Resorption an einem nicht begrenzten Abschnitt des Gastrointestinaltraktes 31

4.1 Bestimmung der Verschwindensrate aus dem Lumen 32

4.2 Bestimmung der Erscheinensrate im Blut 33

4.2.1 Bestimmung der Erscheinensrate im Pfortaderblut 33

4.2.2 Bestimmung der Erscheinensrate im Systemblut 34

4.3 Bestimmung der Erscheinensrate in der Lymphe 35

Seite

5. Standardisierung der Resorptionsrate 35

5.1 Feuchtgewicht, Trockengewicht, Länge 37

5.2 Mukosaoberfläche 38

5.3 Dimension der Dünndarmzotte 39

5.4 Extra- und Intrazellularraum 46

6. Konzentrationsunabhängige Maßzahlen für die Resorption 47

6.1 Die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante 47

6.2 Die Clearance 47

6.3 Transportparameter 50

6.3.1 Passiver Transport 51

6.3.2 Transport mit Sättigungskinetik 53

7. Die mittlere luminale Konzentration 54

8. Unidirektionale Fluxe 55

9. Auswahl der Methode für die in vivo-Resorption 57

10. Zusammenfassung 59

11. Literaturverzeichnis 60

1. E i n l e i t u n g

Die tierexperimentellen Methoden zur Untersuchung der gastrointestinalen Resorption in vivo sind in einer Reihe von Übersichten zusammengestellt: Lit.Nr.: 150, 207, 256, 257, 282.
Die beim Menschen anwendbaren Methoden sind in folgenden Übersichten besprochen: Lit.Nr. 51, 251, 252, 258.
Der Schwerpunkt der genannten Übersichten liegt in der systematischen Einteilung und Charakterisierung der Methoden nach den angewandten Techniken. Die Auswertung der unmittelbar gemessenen Größen wird dabei nur selten gestreift. Dabei kann einerseits die Auswertung bei unterschiedlicher Technik gleich sein, andererseits kann eine kleine technische Änderung ein anderes Auswertungsverfahren erfordern. Deshalb sind in dieser Arbeit aus dem Blickwinkel der Auswertung die tierexperimentellen Methoden zur Untersuchung der gastrointestinalen Resorption in vivo zusammengestellt worden.

Die Einteilung der Methoden erfolgte nach den Größen, die gemessen werden. Denn diese bestimmen das Auswerteverfahren. Nach kurzer Beschreibung des Prinzips der Methode und der gemessenen Größen werden die Gleichungen angegeben, mit deren Hilfe die Auswertung vorgenommen werden kann. Es wird dargelegt, welche abgeleitete Größe, z. B. welche Resorptionsrate (s. u.), dabei erhalten wird.

Die Übersicht ermöglicht es, die adäquate Methode auszuwählen, wenn das Untersuchungsziel vorgegeben ist, oder den Informationsumfang der verwendeten Methode zu erkennen.

2. Begriffsbestimmung

2.1 Abgrenzung der besprochenen Resorptionsmethoden

Die gastrointestinale Resorption kann in vitro oder in vivo untersucht werden. In vitro bedeutet, daß der zu untersuchende Abschnitt des Gastrointestinaltraktes herausgelöst wird und die Resorption "im Töpfchen" bestimmt wird. Dabei werden die Gefäß- und Nervenversorgung unterbrochen. Die ausreichende Zufuhr von Sauerstoff und Energieträgern erfolgt mittels Diffusion aus dem Organbad und kann einen limitierenden Faktor darstellen (Lit. Nr. 78). Der wesentliche Nachteil der in vitro-Methoden liegt in der fehlenden Blutdränage: kein unmittelbarer Abtransport resorbierter Substanzen von und keine unmittelbare Zufuhr von Sauerstoff und Nahrungsstoffen zu den Epithelzellen. Vorteilhaft ist die Möglichkeit durch Festlegung äußerer Bedingungen und durch Verwendung bestimmter Objekte bis herunter zu Zellbestandteilen, Resorptionsmechanismen leichter und genauer zu untersuchen.

In vivo bedeutet, daß die Untersuchung am "lebenden" - wachen oder narkotisierten - Tier vorgenommen wird; in vitro-Untersuchungen erfolgen dagegen am "überlebenden" Objekt. Die natürliche Blutversorgung ist primär unverändert. Der Nachteil der fehlenden Blutdränage entfällt damit. In Kauf genommen werden muß aber eine größere Anzahl von Einflüssen, die eine breitere Variabilität verursachen und damit die Untersuchung sowie die Interpretation der Ergebnisse erschweren.

Die Methoden mit einer vaskulären Perfusion sind nicht eindeutig in die beiden Kategorien 'in vivo' und 'in vitro' einzuordnen. Einerseits ist die Blutversorgung nicht mehr "natürlich" - es werden häufig künstliche Perfusionsmedien verwendet - andererseits ist die Dränage des Gewebes sowie die vaskuläre Sauerstoff- und Substratversorgung gewährleistet.

In dieser Übersicht wird nur die Auswertung der Methoden

besprochen, bei denen die natürliche arterielle Blutversorgung intakt ist (in vivo-Methoden nach Smyth, 1974, Lit. Nr. 257).

2.2 Die Resorptionsraten

Oberflächlich gesehen scheint der Begriff "gastrointestinale Resorption" klar zu sein: die Aufnahme von Substanzen aus dem Magen-Darm-Trakt. Bei der Durchsicht experimenteller Arbeiten erkennt man aber, daß die "Resorptionsrate" vom Standpunkt des Untersuchers und von der verwendeten Methode abhängt. Der Ausgangspunkt der gastrointestinalen Resorption ist eindeutig: Er wird durch ein Substanzdepot im Lumen des Magen-Darm-Traktes dargestellt. Der Zielpunkt ist aber unterschiedlich. Einerseits wird die Aufnahme in die Epithelzelle der Magen- bzw. Darmmukosa bereits als Resorption bezeichnet (Lit. Nr. 177), andererseits versteht man darunter das Erscheinen der Substanz im großen Kreislauf (Lit. Nr. 48, 79, 193, 283). Darum ist es notwendig sich zu vergewissern, was im Einzelfall unter der gastrointestinalen Resorption verstanden wird.

Wenn von "guter" und "schlechter" Resorption gesprochen wird, muß aus dem Zusammenhang entnommen werden, ob die "Resorptionsgeschwindigkeit" bzw. die "Resorptionsrate" und/oder die "resorbierte Menge" gemeint ist. Die Resorptionsgeschwindigkeit kann sich ändern, während die resorbierte Menge unverändert bleibt. Zwischen den beiden Größen besteht eine Parallelität: Substanzen, für die eine große Resorptionsgeschwindigkeit gemessen wird, werden in der Regel bei einmaliger Applikation in gelöster Form auch vollständig resorbiert. In Abhängigkeit von der verwendeten Methode wird einmal die Resorptionsgeschwindigkeit, andermal die resorbierte Menge gemessen. Dabei ist zu beachten, daß diese Größen, methodisch bedingt, Funktionen der Zeit sein können.

In Hinblick auf die Auswertung ist es sinnvoll, bei der gastrointestinalen Resorption gemäß den gemessenen Größen

verschiedene Resorptionsraten zu unterscheiden (Abb. 1, S. 5). Wird die Änderung im luminalen Substanzdepot verfolgt, so erhält man die Verschwindensrate aus dem Darm- bzw. Magenlumen. Verfälscht wird diese Resorptionsrate durch Zerstörung der Substanz im Lumen (chemisch, enzymatisch, bakteriell) oder durch die Adsorption an Schleim und Nahrungsbestandteilen, wenn dieser Anteil durch die Analyse nicht erfaßt wird. Die in die Darm- bzw. Magenwand eingedrungene Substanzmenge wird auf dem Blut- (Erscheinen im Darm- bzw. Magenvenenblut) oder Lymphwege (Erscheinen in der Darm- bzw. Magenlymphe) abtransportiert. Ein Teil bleibt im Gewebe hängen (Erscheinen bzw. Akkumulation in der Darm- bzw. Magenwand), wobei bereits Stoffwechselvorgänge komplizierend eingriefen können. Unter besonderen experimentellen Bedingungen penetriert ein Teil der aufgenommenen Substanz durch die Wand und erscheint auf der Serosaseite (Erscheinen auf der Serosaseite). Bei Messungen im Pfortaderblut (Erscheinen im Pfortaderblut) muß unter Umständen berücksichtigt werden, daß das Blut nicht nur vom Resorptionsort stammt. Entsprechendes gilt für die Untersuchung der Lymphe im Ductus thoracicus (Erscheinen in der Lymphe des Ductus thoracicus). Pfeile in Abb. 1 weisen darauf hin, daß intravenös zugeführte Substanzen ebenfalls in der Darmlymphe erscheinen, so daß die Erscheinensrate in der Lymphe nicht unmittelbar die Lymphdränage resorbierter Substanzen darstellt. Die Resorption kann auch durch das Erscheinen im Systemblut verfolgt werden.

Da die Auswertung von Resorptionsversuchen von der gemessenen Resorptionsrate abhängt, werden die Methoden entsprechend diesem Kriterium besprochen. Weitere Ausführungen zur Terminologie in der gastrointestinalen Resorptionsforschung sind Lit. Nr. 28, 149, 257 zu finden.

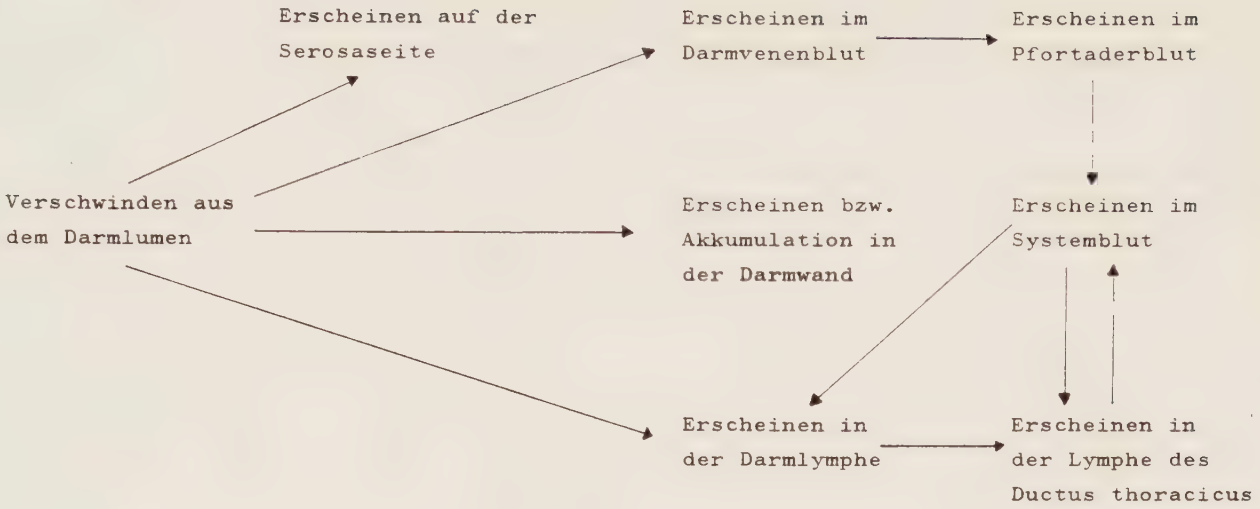

Abb. 1: Die verschiedenen Resorptionsraten bei der intestinalen Resorption (sinngemäß auf die gastrale Resorption zu übertragen)

2.3 Die Applikationsarten

Für die Auswertung von gastrointestinalen Resorptionsversuchen ist neben den in Kapitel 2.2 besprochenen Resorptionsraten die Applikationsart von besonderer Bedeutung. Wesentlich ist, ob ein begrenzter oder nicht begrenzter Abschnitt des Gastrointestinaltraktes untersucht wird. Entsprechend sind die Methoden unterteilt (Kapitel 3 bzw. 4). Wird ein begrenzter Abschnitt verwendet, ist eine Standardisierung der Resorptionsraten auf Feuchtgewicht, Trockengewicht, Länge, Serosafläche und Mukosafläche möglich. Kapitel 5 ist diesem Problem gewidmet.

Bei einmaliger Applikation wird eine bestimmte Substanzmenge einmalig in das Lumen des Gastrointestinaltraktes gegeben. Diese Substanzmenge wird durch die Resorption fortlaufend verringert, so daß die Resorptionsrate im Laufe der Zeit kleiner wird. Bei mehrfacher Applikation wird mehrfach ein Depot gesetzt. Die Berechnung der Resorptionsrate wird wie bei einmaliger Applikation vorgenommen. Es ist dann möglich, aufeinander folgende Perioden miteinander zu vergleichen. Formal gesehen entspricht die luminale Rezirkulation der einmaligen Applikation. Das gastrointestinale Depot ist durch ein Reservoir vergrößert. Durch die Rezirkulation wird eine Vermischung des intra- und extraluminalen Depotanteiles erzielt. Die Resorptionsrate nimmt mit der Zeit ab.

Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Applikationsarten führt die einmalige luminale Perfusion nach einer Vorperiode zu einem Gleichgewicht (steady-state) und die Resorptionsrate ist zeitlich konstant, wenn sekundäre Veränderungen (z. B. Durchblutung) unterbleiben. Man kann zeitlich aufeinander folgende Perioden miteinander vergleichen. Aber längs des perfundierten Darmabschnittes nimmt durch die Resorption die Konzentration der zugeführten Substanz in der Perfusionslösung ab, so daß die Resorptionsrate ortsabhängig ist.

3. Untersuchung der Resorption an einem begrenzten Abschnitt des Gastrointestinaltraktes

Betrachtet man die gastrointestinale Resorption als einen Transportvorgang aus dem Lumen durch eine Barriere (Schleimhautepithel) ins Blut, so kann der Transport quantitativ erfaßt werden, indem man entweder die Änderungen auf der "Ausgangsseite" (Lumen) oder auf der "Ankunftsseite" (Blut) mißt. Eine umfangreichere Information liefern Messungen auf beiden Seiten. Aufgrund der Richtung des Transportes vermindert sich die Substanzmenge auf der Lumenseite, während auf der Blutseite die Menge ansteigt. Darum spricht man von der "Verschwindensrate" (disappearance rate) wenn Änderungen auf der Lumenseite betrachtet werden, dagegen von der Erscheinensrate (appearance rate), wenn die Änderungen auf der Blutseite erfaßt werden. Entsprechend dieser Einteilung wird die Auswertung von Resorptionsversuchen in den Kapiteln 3.1 und 3.3 besprochen.

Bei der eben geschilderten Einteilung wird eine Substanz auf der Lumenseite appliziert oder der Untersucher betrachtet sie als an dieser Stelle appliziert. Da auch Substanzen von der Blutseite ins Lumen transportiert werden, kann man bei einer Zufuhr von der Blutseite analog vom "Verschwinden aus dem Blut" und vom "Erscheinen im Lumen" sprechen. Die Gleichungen zur Berechnung der Verschwindensrate aus dem Lumen gelten auch für die Berechnung der Erscheinensrate im Lumen. Nur erhält man dann negative Werte. Entsprechendes gilt für die Gleichungen zur Berechnung der Erscheinensrate im Blut.

Neben den Termini Verschwindens- und Erscheinensrate, die den Transportvorgang auf den Applikationsort beziehen, kann man den Ausdruck "positiver" bzw. "negativer Nettoflux" verwenden, wobei zu beachten ist, daß die Richtung des positiven bzw. negativen Nettofluxes nicht festgelegt worden ist. Im Einzelfall muß man sich vergewissern, wie ein Autor die Vorzeichen verwendet.

3.1 Bestimmung der Verschwindensrate aus dem Lumen

3.1.1 Bestimmung der Verschwindensrate bei ein- oder mehrmaliger Applikation

Da Einzelheiten der Methode hier nicht beschrieben werden können, wird auf die Literaturstellen in Tab. 1, S. 9, verwiesen. Sie sind nach der verwendeten Tierart und dem untersuchten Abschnitt des Gastrointestinaltraktes geordnet. Außerdem sind - soweit in den Originalstellen angegeben - das Tiergewicht, die Länge des untersuchten Darmabschnittes, das applizierte Volumen, die Länge der einzelnen Versuchsperioden und die Gesamtversuchsdauer aufgeführt.

Prinzip der Methode

In Narkose wird ein Abschnitt des Gastrointestinaltraktes (Magen, Dünn- oder Dickdarmschlinge) durch Ligaturen von der Nachbarschaft isoliert, wobei darauf geachtet wird, daß die Blutversorgung nicht gestört wird. Durch eine eingebundene oder eingestochene Kanüle wird zum Zeitpunkt t_1 eine bestimmte Menge n_1 der interessierenden Substanz in das Lumen instilliert. Die Substanzmenge ergibt sich aus dem instillierten Volumen V_1 und der Konzentration C_1. Zum Zeitpunkt t_2 (die Dauer der Versuchsperiode ist $\Delta t = t_2 - t_1$) wird das Lumen entleert, das Volumen V_2 und die Konzentration C_2 bestimmt. Substanzreste im Lumen können durch Ausspülen wiedergewonnen werden. Das Produkt V_2C_2 ist dann die nicht resorbierte Substanzmenge.

Falls die Resorptionsrate mit der luminalen Konzentration in Beziehung gesetzt werden soll, ist es notwendig, die wirkliche Anfangs- und Endkonzentration im Lumen zu bestimmen. Eine Verdünnung der Instillationslösung durch Flüssigkeit im Lumen wird dadurch erfaßt, daß man die Lösung mehrfach in das Lumen einspritzt und wieder absaugt. Auf diese Weise wird der Inhalt gut durchmischt.

Tab. 1: Literatur zur Untersuchung der gastrointestinalen Resorption mit der Methode der ein- oder mehrmaligen Applikation

	Tierart				
	Hund	Ratte	Katze	Kaninchen	Meerschwein
Gewicht der Versuchstiere	8-30 kg	140-480 g	-	-	-
Länge des untersuchten Darmabschnitts	15-98 cm	5- 25 cm	-	-	-
Appliziertes Volumen	5-70 ml	0,1- 15 ml	-	-	-
Länge der einzelnen Versuchsperioden	4 ——— 120 min				
Gesamtversuchsdauer	60 ——— 180 min				
	Literaturstellen				
Resorptionsort:					
Magen	31, 180 204	5,101,153 226, 227, 244		84,60	86, 88
Dünndarm	2,7,21 23, 27, 29, 53, 92, 98, 144,152, 183,185, 186,187, 206,221, 222,225, 246,267, 273,274, 275,276, 278,279, 290,	6,9,12 15,24,33, 41,66,81, 106,107, 120,125, 133,138, 140,143, 211,214, 249,260, 285,	25,68 105 160	16	86, 88 235
Colon	27,224, 280	184			

Erst danach wird eine Probe zur Bestimmung der Anfangskonzentration entnommen. Am Ende der Versuchsperiode wird zur Ermittlung der Endkonzentration eine Probe vor dem Ausspülen der Substanzreste untersucht. Die abpipettierten Substanzmengen müssen bei der Berechnung berücksichtigt werden.

Bei mehrmaliger Gabe wird nach Leerung des Lumens ein neues Substanzdepot instilliert. Auf diese Weise können zeitlich aufeinander folgende Resorptionsperioden miteinander verglichen werden. Es sollte darauf hingewiesen werden, daß die erste Periode nicht mit den folgenden vergleichbar ist, da zu Beginn der ersten Periode die Darmwand noch keine resorbierte Substanz enthält, wie es in späteren Perioden der Fall ist.

Eine Modifikation stellt die Probenentnahme in zeitlichen Abständen dar (Lit. Nr. 206, 53). Es kann auch mehrfach das Lumen entleert und das Volumen sowie die Konzentration gemessen werden (Lit. Nr. 31). Anschließend wird die aspirierte Flüssigkeit wieder instilliert.

Um am wachen Tiere über längere Zeit die intestinale Resorption zu studieren, kann eine Thiry-Vella-Fistel (Lit. Nr. 2, 57, 144) angelegt werden. Eine Darmschlinge wird operativ unter Erhaltung der Nerven- und Gefäßversorgung isoliert und die beiden Enden werden in die Bauchwand mit Öffnung nach außen eingenäht. Der restliche Darm wird durch eine End-zu-End-Naht wieder verschlossen. Nach Heilung kann am wachen Tier die Resorption mit ein- oder mehrmaliger Gabe untersucht werden. Da die isolierte Schlinge nicht mehr regelmäßig dem Einfluß des Chymus ausgesetzt ist, muß damit gerechnet werden, daß abweichende Ergebnisse erhalten werden (Lit. Nr. 170, 171).

Auswertung

Die Verschwindensrate aus dem Darm- bzw. Magenlumen (disappearance rate from the intestinal or gastric lumen)

Φ_{VR} ist die Differenz von der zugeführten und der wiedergefundenen Substanzmenge:

$$\Phi_{VR} = \frac{n_1 - n_2}{(t_2 - t_1) \cdot W} = \frac{n_1 - n_2}{\Delta t \cdot W} = \frac{C_1 V_1 - C_2 V_2}{\Delta t \cdot W} \qquad (1)$$

Mit W soll die Größe bezeichnet werden, mit der die Verschwindensrate standardisiert werden soll (s. Kapitel 5). Als ständiges Beispiel nehmen wir hier das Feuchtgewicht des untersuchten Abschnittes, das am Ende des Versuches nach Heraustrennen und Abtupfen bestimmt werden kann. C_1 und C_2 sind die Substanzkonzentrationen in den Volumina V_1 und V_2 und stimmen nicht unbedingt mit der luminalen Anfangs- und Endkonzentration überein (s. o.). Die nicht standardisierte Resorptionsrate hat die Dimension Stoffmenge x Zeit^{-1} und beispielsweise die Einheit mol/min; die standardisierte Rate hat z. B. die Dimension Stoffmenge x Zeit^{-1} x Masse^{-1} und die Einheit mol/min·g.

Der Querstrich über dem Symbol für die Verschwindensrate soll andeuten, daß die errechnete Resorptionsrate einen Mittelwert über die Untersuchungsperiode darstellt. Durch den Resorptionsvorgang nimmt die luminale Konzentration der Substanz im Laufe der Zeit ab. Bei konzentrationsabhängiger Resorption wird daher die momentane Resorptionsrate laufend kleiner. Änderungen des Volumens der luminalen Lösung durch Wasserresorption und -sekretion wirken sich ebenfalls auf die Resorptionsrate aus. Wird mit $\Phi_{VR}(t)$ die Verschwindensrate zum Zeitpunkt t bezeichnet, so stellt die gemessene Rate folgendes Integral dar:

$$\overline{\Phi}_{VR} = \frac{1}{t_2 - t_1} \cdot \int_{t_1}^{t_2} \Phi_{VR}(t)\, dt \qquad (2)$$

Die Volumenänderung kann auch mit Hilfe einer Markie-

rungssubstanz ermittelt werden (s. Kapitel 3.2). Es wird in der Ausgangs- und Endlösung die Konzentration C_{M1} und C_{M2} dieser kaum resorbierbaren Substanz (meist Polyäthylenglykol) bestimmt. Da die Menge der Markierungssubstanz unverändert bleibt,

$$n_M = C_{M1} \cdot V_1 = C_{M2} \cdot V_2, \qquad (3)$$

folgt für das Endvolumen

$$V_2 = \frac{C_{M1}}{C_{M2}} \cdot V_1 \qquad (4)$$

und für die Verschwindensrate

$$\Phi_{VR} = \frac{V_1}{t \cdot W} (C_1 - C_2 C_{M1}/C_{M2}). \qquad (5)$$

Bei mehrmaliger Applikation erfolgt die Berechnung der Verschwindensrate für die einzelnen Versuchsperioden wie bei einmaliger Gabe. Ähnliches gilt für die Variante mit einmaliger Applikation und mehrfacher Probenentnahme (s. o.). Bei der letzten Methode kann auch nach dem Verfahren ausgewertet werden, das im Kapitel 3.1.2 beschrieben wird.

3.1.2 Bestimmung der Verschwindensrate bei luminaler Rezirkulation

Einzelheiten der Methode sind in der Tab. 2 (S. 13) aufgeführten Originalliteratur zu entnehmen. Die Tabelle enthält neben den Tiergewichten und der Länge des perfundierten Darmabschnittes das Rezirkulationsvolumen und die Rezirkulationsgeschwindigkeit sowie die Länge der einzelnen Versuchsperioden und die Gesamtversuchsdauer.

Tab. 2: Literatur zur Untersuchung der gastrointestinalen Resorption mit der Methode der luminalen Rezirkulation

	Tierart			
	Hund	Ratte	Katze	Kaninchen
Gewicht der Versuchstiere	10-19 kg	130-410 g	-	-
Länge des perfundierten Darmabschnitts	12-30 cm	3-107 cm	-	-
Rezirkulationsvolumen	-	9-50 ml	200 ml	
Rezirkulationsgeschwindigkeit	12-15 ml/min	0,1-5 ml/min	1-140 ml/min	30 ml/min
Länge der einzelnen Versuchsperioden	10 ——— 40 min			
Gesamtversuchsdauer	50 ——— 300 min			
	Literaturstellen			
Resorptionsort:				
Dünndarm	176, 263,	10,17,37, 75,90,94, 103,112, 113,124, 131,139, 146,189, 190,202, 203,205, 238,292,	266	219
Dickdarm	232,	122,123, 292		
Enddarm		108		

Prinzip der Methode

In Narkose wird ein Abschnitt des Gastrointestinaltraktes unter Schonung der Gefäßversorgung von der Nachbarschaft isoliert und 2 Kanülen werden eingebunden. Diese sind mit einem Vorratsgefäß verbunden, das die Perfusionslösung enthält. Ein oder zwei Pumpen sorgen für die Rezirkulation der Lösung durch das Lumen. In diesen Kreislauf können Meßgeräte (z. B. Spektrofotometer, Gammazähler) zur fortlaufenden Konzentrationsmessung eingeschaltet werden. Die Volumenmessung erfolgt mittels einer Markierungssubstanz oder durch Registrierung des Flüssigkeitsspiegels im Reservoir. Analog zur Methode mit einmaliger Gabe kann am Anfang und Ende einer Versuchsperiode Volumen und Konzentration gemessen werden. Da die Rezirkulationsflüssigkeit gut zugänglich ist, besteht keine Schwierigkeit, eine Reihe von Proben über einen längeren Zeitabschnitt für die Analyse zu entnehmen. Die Konzentration kann auch fortlaufend registriert werden. Bei genügend schneller Rezirkulationsrate entspricht die Konzentration im Vorratsgefäß der luminalen Konzentration, da ihr Abfall zwischen Ein- und Auslaufkanüle sehr gering ist. Auch am wachen Tier ist die Rezirkulationsmethode anwendbar (Lit. Nr. 90, 89, 97).

Auswertung

Hinsichtlich der Auswertung unterscheidet sich die Methode der luminalen Rezirkulation nicht von der Methode der einmaligen Applikation: durch die Resorption nimmt das luminale Substanzdepot mit der Zeit ab. Werden zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 Volumen und Konzentration der Rezirkulationslösung bestimmt, berechnet man die Verschwindensrate mittels Gl. (1) und (15).

Bei mehrfacher Bestimmung der im Lumen vorhandenen Substanzmenge wird oft ein anderes Auswertungsverfahren angewendet. Wenn eine Substanz proportional der Konzentration resorbiert wird und wenn das intraluminale Volumen

sich nicht wesentlich ändert, nimmt die Substanzmenge n_t im Lumen exponentiell mit der Zeit ab (s. u.):

$$n_t = n_o \cdot e^{-kt} \tag{6}$$

n_o ist die Menge, die zum Zeitpunkt t = o im Lumen bzw. in der Rezirkulationsflüssigkeit vorhanden ist. k ist die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante (first order absorption rate constant). Sie hat die Dimension Zeit $^{-1}$ und die Einheiten sind h^{-1}, min^{-1}. Erhalten wird aus k aus einem Diagramm, in dem der Logarithmus der gerade im Lumen vorhandenen Substanzmenge gegen die Zeit t aufgetragen wird:

$$\ln n_t = \ln n_o - kt \tag{7}$$

Der Vergleich mit der Gleichung einer Geraden,

$$y = a + bx \tag{8}$$

zeigt, daß der Regressionskoeffizient b, der die Steilheit der Geraden charakterisiert, gleich der negativen Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten k ist. Wird im Diagramm anstelle der Substanzmenge die intraluminale Konzentration aufgetragen, erhält man das gleiche Ergebnis, vorausgesetzt, daß das intraluminale Volumen V unverändert bleibt.

Aus Gl. (6) folgt mit

$$n_t = C_t \cdot V; \qquad n_o = C_o \cdot V \tag{9}$$

$$C_t \cdot V = C_o \cdot V \cdot e^{-kt}$$

$$C_t = C_o \cdot e^{-kt}$$

und

$$\ln C_t = \ln C_o \cdot e^{-kt} \tag{10}$$

Aus zwei Messungen im Abstand $t = t_2 - t_1$ kann die Konstante k nach folgender Gleichung berechnet werden:

$$k = -\frac{1}{t} \ln C_2/C_1 = -\frac{1}{t} \ln n_2/n_1 \qquad (11)$$

Ändert sich das intraluminale Volumen, so wird die Situation komplizierter und soll hier nicht ausführlich diskutiert werden.

Im folgenden soll die Beziehung zwischen der Verschwindensrate $\overline{\Phi}_{VR}$ und der Resorptionsgeschwindigkeitskonstante k erläutert werden. Gl. (6) ist mit Hilfe eines Einkompartimentmodells (Abb. 2, S. 17) abgeleitet worden. Die aus dem Kompartiment (luminale Flüssigkeit) zum Zeitpunkt t gerade resorbierte Substanzmenge sei proportional der gerade dort vorhandenen Menge n_t. Die Änderung der luminalen Menge lautet mathematisch

$$\frac{dn_t}{dt} = -k \cdot n_t \qquad (12)$$

Der Proportionalitätskoeffizient ist die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante k. Eine Integration mit $n_t = n_o$ für $t = t_o$ liefert Gl. (6). Das negative Vorzeichen weist darauf hin, daß die Substanzmenge im Kompartiment abnimmt. Die momentane Verschwindensrate ist die negative Änderung der luminalen Substanzmenge bezogen auf das Feuchtgewicht W. Man erhält mit Gl. (6) und (12):

$$\overline{\Phi}_{VR}(t) = -\frac{1}{W}\frac{dn_t}{dt} = \frac{kn_t}{W} = \frac{kn_o}{W} \cdot e^{-kt} \qquad (13)$$

$$= \frac{k\, C_o V}{W} \cdot e^{-kt}$$

Bei einmaliger Gabe oder luminaler Rezirkulation ist die momentane Verschwindensrate eine Funktion der Zeit: Sie nimmt exponentiell mit der Zeit ab.

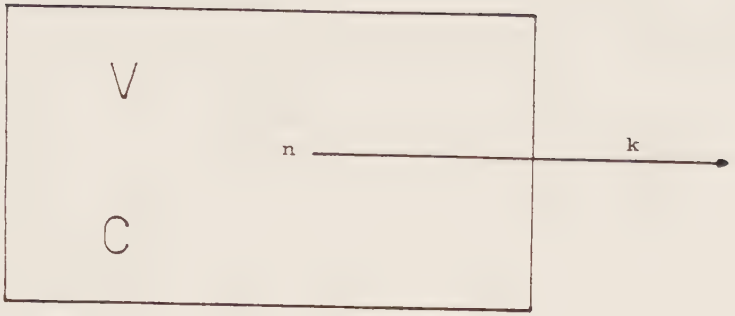

Abb. 2: Das Einkompartimentmodell

V = Volumen (konstant)
C = Konzentration
n = Substanzmenge
k = Resorptionsgeschwindigkeitskonstante
(first order absorption rate constant)

C und n sind Funktionen der Zeit.

Für die Resorption von Substanzen, die sich nach Applikation in größerem Umfang in der Darmwand anreichern (Verteilung in lipophile Strukturen, Eiweißbindung), ist das Einkompartimentmodell nicht adäquat. Man muß ein Zweikompartimentmodell nehmen (Lit. Nr. 44). Wird in einem solchen Fall trotzdem das Einkompartimentmodell angewendet, bedeutet es, daß der Proportionalitätskoeffizient in Gl. (12), die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante k, nicht mehr konstant ist. Der Koeffizient nimmt dann mit der Zeit ab, das heißt, die Verschwindensrate sinkt anfangs stärker ab, als aus dem Exponentialgesetz (Gl. 13) folgt. Die anfängliche Verschwindensrate wird dann durch die Verteilungsvorgänge in der Darm- bzw. Magenwand geprägt.

3.1.3 Bestimmung der Verschwindensrate bei einmaliger luminaler Perfusion

Einzelheiten der Methode sind bei den in Tab. 3 (S. 19) zusammengefaßten Literaturstellen zu finden. Die Tabelle enthält außerdem das Gewicht der Versuchstiere, die Länge des perfundierten Darmabschnittes, die Perfusionsgeschwindigkeit, die Länge der einzelnen Versuchsperioden und die Gesamtversuchsdauer.

Prinzip der Methode

Wie bei der Rezirkulationsmethode werden in Narkose 2 Kanülen in den zu untersuchenden Abschnitt des Gastrointestinaltraktes eingebunden. Die Substanzlösung wird aber einmalig durch das Lumen perfundiert (single pass perfusion). Das bedeutet, daß die Konzentration der luminalen Lösung am proximalen Ende des perfundierten Abschnittes immer den gleichen Wert hat.

Tab. 3: Literatur zur Untersuchung der gastrointestinalen Resorption mit der Methode der einmaligen luminalen Perfusion

	Tierart			
	Hund	Ratte	Katze	Meerschwein
Gewicht der Versuchstiere	9-19 kg	130-450 g	2-4 kg	350-500 g
Länge des perfundierten Darmabschnitts	10-40 cm	4,5-37,5 cm	-	-
Perfusionsgeschwindigkeit	1,6-2,5 ml/min	0,1-6 ml/min	1 ml/min	0,5 ml/min
Länge der einzelnen Versuchsperioden	10 ——— 30 min			
Gesamtversuchsdauer	45 ——— 330 min			
	Literaturstellen			
Resorptionsort:				
Magen	37	116		
Dünndarm	4,35, 139,165, 272,288	22,45,54, 56,69,70, 73,77,95 104,114, 117,119, 129,151, 154,156, 193,197, 198,199, 200,201, 218,233, 265,271, 281,294, 295,299, 300,306	115	219
Dickdarm		20,95, 218		219

Aufgrund der Resorption nimmt die Konzentration im Laufe des perfundierten Abschnittes ab. Entsprechend sinkt die lokale Resorptionsrate ab, wenn diese eine monoton zunehmende Funktion der Konzentration ist. Ein Wassernettoflux vergrößert oder verkleinert das perfundierte Volumen. Nach einer Vorperiode, in der zunächst die Wand des perfundierten Abschnittes mit der resorbierten Substanz "gesättigt" wird (Eiweißbindung, Verteilung in lipophile Strukturen) und sich der intraluminale proximo-distale Konzentrationsgradient ausbildet, wird ein stationärer Zustand (steady-state) erreicht, in dem bei Ausbleiben sekundärer Änderungen (z. B. Änderung der Durchblutung) Konzentration und Resorption zeitlich konstant sind. Es können dann zeitlich aufeinander folgende Perioden miteinander verglichen werden.

Die Konzentration C_a in der Perfusionslösung ist bekannt oder wird gemessen, die Perfusionsrate $\dot{V}_a$ ist durch die Pumpe vorgegeben. Im auslaufenden Perfusat wird die Perfusatkonzentration C_z gemessen. Die unter Umständen durch einen Wassernettoflux veränderte Auslaufrate $\dot{V}_z$ ist schwieriger zu bestimmen, da eine Änderung des intraluminalen Volumens durch Tonusschwankungen der Darm- bzw. Magenwand die Auslaufsrate variiert. Das Volumen der auslaufenden Lösung muß daher über einen längeren Zeitraum gemessen werden. Einfacher ist, eine Markierungssubstanz (s. Kapitel 3.2) zu verwenden, da dann eine Änderung des intraluminalen Volumens mit erfaßt wird.

Auswertung

Die Verschwindensrate ist die Differenz der in der Zeiteinheit zugeführten $\dot{n}_a$ und wiedergewonnenen $\dot{n}_z$ Substanzmenge dividiert durch das Feuchtgewicht des perfundierten Abschnittes. Der Punkt über den Symbolen bedeutet, daß die Größen auf die Zeiteinheit bezogen sind.

$$\overline{\Phi}_{VR} = (\dot{n}_a - \dot{n}_z) / W = (\dot{V}_a C_a - \dot{V}_z C_z) / W \qquad (14)$$

Der Querstrich über dem Symbol der Verschwindensrate weist darauf hin, daß die errechnete Resorptionsrate über den perfundierten Abschnitt gemittelt ist:

$$\Phi_{VR} = \int_0^z \overline{\Phi}(x)\, dx. \qquad (15)$$

Die Variable x repräsentiert den Perfusionsweg und z die Gesamtlänge des perfundierten Abschnittes. Ist der Wassernettoflux gleich Null ($\dot{V}_a = \dot{V}_z$) und bleibt das intraluminale Volumen konstant, kann die Messung der Resorptionsrate auf die Konzentrationsbestimmung reduziert werden:

$$\overline{\Phi}_{VR} = \dot{V}_a (C_a - C_z) / W. \qquad (16)$$

Bei Verwendung einer Markierungssubstanz ist deren Perfusionsrate konstant:

$$\dot{n}_M = \text{konstant} = \dot{V}_a \cdot C_{Ma} = \dot{V}_z \cdot C_{Mz}. \qquad (17)$$

Daraus folgt für die Auslaufrate

$$\dot{V}_z = \dot{V}_a \cdot C_{Ma}/C_{Mz} \qquad (18)$$

und die Verschwindensrate

$$\Phi_{VR} = \dot{V}_a (C_a - C_z C_{Ma}/C_{Mz}) / W \qquad (19)$$

3.2 Bestimmung des Wassernettofluxes

Auch wenn die Wasserresorption nicht Objekt der Untersuchung ist, muß eine Änderung des intraluminalen Volumens durch eine Wasserresorption oder -sekretion ggf. erfaßt werden, wie die Erörterungen vorangegangener Kapitel gezeigt haben. Das Volumen kann oft nicht gemessen werden,

weil es nicht möglich ist, die intraluminale Lösung vollständig zu sammeln. Deshalb ist die Messung des Wassernettofluxes im Gastrointestinaltrakt mittels einer Markierungssubstanz entwickelt worden.

Prinzip der Methode

Die Methode beruht darauf, daß sich eine Änderung des Wasservolumens in der Konzentrationsänderung einer nicht resorbierbaren Substanz widerspiegelt:

$$V = n_M / C_M \qquad (20)$$

Wenn die Menge n_M der Markierungssubstanz unverändert bleibt, kann aus ihrer Konzentration C_M das zugehörige Volumen V berechnet werden. Dabei wird vorausgesetzt, daß sich die Markierungssubstanz gleichmäßig im Volumen verteilt. Allgemein gesehen soll eine ideale Markierungssubstanz folgende Eigenschaften haben (Fordtran Lit. Nr. 64):

Sie darf nicht

1. resorbiert werden,
2. an Schleim oder andere Bestandteile des Chymus gebunden bzw. von ihnen aufgenommen werden,
3. die Motilität des Gastrointestinaltraktes und
4. die Resorption der Testsubstanz

beeinflussen. Sie soll

5. gut meßbar sein und
6. die gleichen Lösungseigenschaften wie die Testsubstanz

haben.

Für die Wassernettofluxmessung bzw. die Resorptionsmessung einer wasserlöslichen Substanz muß die Markierungssubstanz wasserlöslich bzw. ihr Verteilungsraum soll die Wasserphase im Lumen des Magen-Darmtraktes sein.

In Tab. 4 (S. 24) wird eine Reihe von Markierungssubstanzen aufgeführt, die für die Messungen des Wassernettofluxes im Gastrointestinaltrakt verwendet werden bzw. wurden. Am häufigsten wird das von Sperber, Hyden und Ekman (Lit. Nr. 262) eingeführte Polyäthylenglykol (PEG) benutzt. Diese Substanz erfüllt die Forderungen, die an eine ideale Markierungssubstanz gestellt werden, gut. Auch unter dem Einfluß des Laxans Bisacodyl wird PEG nicht vermehrt resorbiert.

In ^{14}C-markierter Form ist PEG leicht meßbar, während die turbidimetrische Methode nicht so gut ist. Bei Untersuchungen von ^{14}C-markierten Substanzen muß man auch auf ^{3}H-PEG zurückgreifen und die gleichzeitige Messung zweier Isotope in Kauf nehmen. Es besteht also Bedarf an einem PEG mit einer chromophoren Gruppe, so daß die Messung einfach mittels Spektrofotometrie durchgeführt werden kann (Lit. Nr. 298).

Auswertung

Die Auswertung von Resorptionsversuchen unter Verwendung einer Markierungssubstanz ist in den einzelnen Kapiteln besprochen worden. Der Wassernettoflux $\bar{\Phi}_W$ wird nach folgenden Gleichungen berechnet:

Einmalige Gabe

$$\bar{\Phi}_W = \frac{(V_1 - V_2)}{\Delta t \cdot W} = \frac{V_1}{\Delta t \cdot W}\,(1 - C_{M1}/C_{M2}) \qquad (21)$$

einmalige luminale Perfusion

$$\bar{\Phi}_W = (\dot{V}_a - \dot{V}_z)/W = \dot{V}_a(1 - C_{Ma}/C_{Mz})/W \qquad (22)$$

Ein positiver Wert bedeutet einen Wassernettoflux aus dem Lumen ("Resorption"), ein negativer einen Nettoflux ins Lumen ("Sekretion"). Der standardisierte Wassernettoflux hat die Dimension Volumen x Zeit^{-1} x Masse^{-1} und z. B. die Einheit ml/min.g.

Tab. 4: Die Markierungssubstanzen für die Bestimmung des Wassernettofluxes im Gastrointestinaltrakt

Tierart	Ratte				Hund				Kuh		Schaf		Kaninchen		Mensch	
untersuchter Abschnitt	Dünndarm		Gesamtes Intestin.		Magen		Dünndarm		Pansen		Pansen		Duodenum			
Markierungssubstanz	Prozentsatz der wiedergewonnenen Menge der Markierungssubstanz und Nummer der Literaturstelle															
	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.
P E G	97-98	173					103,5 ± 15,5		k.A.	254	97,2	254 270	82,9 ± 6,6	308	94,1 – 99,7	74.111.162.178, 236, 259, 293
Phenolrot							85,0	209								
Cr^{51} EDTA							104,6 ± 14,6	164			92 4 ± 33	50				
Rose Bengal							k. A.	207								
Hämoglobin	97,15 ± 4,15	100														
Polyvinyl-pyrolidon			~ 100	169											~ 100	46, 111, 237
Inulin Carboxyl C^{14}	99,05 ± 4,15															
Phenolsulfonphtalein	91,5 ± 0,8														91,8 ± 12	178. 259
Indocain Grün					71	13	91,5 ± 21,5	164								
Cr^{51} Cl_3					87,4	13	97,5 ± 8,5	164								
Sulfobromphtalein					83,2	13										
Co^{60} Vit. B_{12}					98,9	13										

3.3 Bestimmung der Erscheinensrate auf der Blutseite

Im Kapitel 3.1 wurde die Auswertung der Methoden erörtert, bei denen die Resorption mittels der Änderungen im Lumen des Gastrointestinaltraktes gemessen wird (Verschwindensrate). Bei den nun zu besprechenden Methoden wird die Resorption durch Messung der Änderungen auf der anderen Seite der Barriere, des Mukosaepithels, erfaßt: Erscheinensrate im Blut. Entsprechend dem Ort der Probenentnahme wird die Erscheinensrate spezifiziert: Darmvenenblut, Pfortaderblut, Lymphe, Serosaseite.

3.3.1 Bestimmung der Erscheinensrate im Darmvenenblut

In Tab. 5 (S. 26) sind Untersuchungen zusammengefaßt, bei denen die Erscheinensrate im Darmvenenblut bestimmt wurde. Gemäß der Applikationsart sind diese Literaturstellen auch in den Tabellen 1 - 3 enthalten.

Prinzip der Methode

In Narkose wird ein Abschnitt des Gastrointestinaltraktes durch Ligaturen von den Nachbarabschnitten isoliert, wobei auch die Gefäßverbindung unterbrochen wird, so daß das Blut des isolierten Teiles über eine einzige Vene abfließt. Nach Heparinisierung des Tieres wird die Vene punktiert und das Blut aufgefangen. Nach Probenentnahme (Blutkonzentration C_{BV}) und Volumenmessung (V_B) kann das Blut wieder infundiert werden. Im anderen Fall muß der Blutverlust durch Zufuhr von Blut anderer Tiere kompensiert werden. Wird bei Unterlassung der Reinfusion die Resorption von Fremdstoffen (Xenobiotika) untersucht, ist die Analyse des arteriellen Blutes nicht notwendig, da dort keine resorbierte Substanz erscheint. Sonst wird zur Auswertung die Konzentration im Arterienblut (C_{BA}) benötigt.

Die Applikation der Substanzen auf der Lumenseite kann mittels ein- oder mehrmaliger Gabe, mittels luminaler

Tab. 5: Literatur zur Untersuchung der gastrointestinalen Resorption mittels Erscheinensrate im Darmvenenblut

	Tierart		
	Hund	Ratte	Katze
Gewicht der Versuchstiere	8-30 kg	130-480 g	2-4 kg
Länge des untersuchten Darmabschnitts	10-98 cm	3-107 cm	-
Länge der einzelnen Versuchsperioden	4 ——— 120 min		
Gesamtversuchsdauer	45 ——— 330 min		
	Literaturstellen		
Resorptionsort:			
Dünndarm	7,165, 183,279, 288	12,22,77, 134,146, 154,197, 198,199, 200,201, 294,295, 299,300, 305,306	115,266

Literatur zur Erscheinensrate im Pfortaderblut

Hund	Ratte	Katze	Meerschwein
243	30,38,72,88,93, 139,193,214, 250	86,242	101

Literatur zur Erscheinensrate in der Lymphe

204	9,14,30,38,76, 93,139,142, 193,234,250, 287	67,68 242	

Rezirkulation oder einmaliger luminaler Perfusion erfolgen. Die Erscheinensrate ist daher auch als Mittelwert über die Zeit oder über den untersuchten Abschnitt des Gastrointestinaltraktes zu betrachten, s. Gl. (2) und (15).

Die Erscheinensrate ist gleich der Verschwindensrate, wenn in der Darm- bzw. Magenwand keine Anreicherung (Akkumulation) erfolgt, oder die transportierte Substanz metabolisiert wird. Außerdem muß der Abtransport über die Lymphe und der Transport zur Serosaseite unbedeutend sein.

Auswertung

Die Erscheinensrate im Darm- oder Magenvenenblut (appearance rate in the intestinal or gastric venous blood) $\overline{\Phi}_{ERB}$ ist das Produkt aus der Durchblutungsrate V_B (bezogen auf das Feuchtgewicht) und der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz:

$$\overline{\Phi}_{ERB} = \overline{V}_B(\overline{C}_{BV} - \overline{C}_{BA}) = \frac{V_B}{\Delta t \cdot W}(\overline{C}_{BV} - \overline{C}_{BA}) \qquad (23)$$

Die Querstriche über den Symbolen sollen darauf hinweisen, daß diese Größen ggf. zeitlich oder räumliche Mittelwerte darstellen. Die Gleichung vereinfacht sich, wenn die arterielle Konzentration gleich Null ist.

$$\overline{\Phi}_{ERB} = \overline{V}_B \cdot \overline{C}_{BV} = \frac{V_B}{\Delta t \cdot W}\overline{C}_{BV} \qquad (24)$$

3.3.2 Bestimmung der Erscheinensrate im Pfortaderblut

Prinzip der Methode

Die Probenentnahme erfolgt nicht unmittelbar im abfließenden Venenblut, sondern in der Pfortader, die zusätzlich Blut von anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes enthält. Die Blutmenge, die durch die Pfortader fließt, ist so groß, daß der Ersatz durch Spender-

blut zu aufwendig ist. Es wird daher mit adäquaten Methoden der Stromfluß in der V. porta sowie die Konzentration der resorbierten Substanzen im Pfortader- und Arterienblut gemessen (Lit. siehe Tab. 5, S. 26).

Auswertung

Die Berechnung der Erscheinensrate im Pfortaderblut (appearance rate in the portal blood) wird mit Gl. (23) vorgenommen. Wird das Feuchtgewicht des untersuchten Abschnittes eingesetzt, erhält man die korrekte Erscheinensrate. Die Durchblutungsrate darf nicht mit dem Feuchtgewicht standardisiert werden, da das Blut nicht nur vom Resorptionsort stammt.

3.3.3 Bestimmung der Erscheinensrate in der Lymphe

Der Abtransport der resorbierten Substanzen aus dem Magen-Darmtrakt erfolgt im wesentlichen auf dem Blutwege. Nur Fette und hoch lipophile Xenobiotika werden auf dem Lymphwege abtransportiert. Da auch intravenös verabreichte Substanzen in der Darmlymphe erscheinen, stammt die in der Lymphe aufgefundene Substanzmenge nicht unbedingt direkt aus dem Magen- bzw. Darmlumen.

Prinzip der Methode

In Narkose wird ein Katheter in ein mesenteriales Lymphgefäß oder den Ductus thoracicus eingebunden (Literatur siehe Zusatz Tab. 5, S. 26).

Nach dem Aufwachen kann über mehrere Stunden die Lymphe aufgefangen werden. In der Regel erfolgt die Substanzzufuhr durch einmalige orale Gabe mit erhaltener Durchgängigkeit des Gastrointestinaltraktes. In einigen Untersuchungen ist gleichzeitig die Verschwindensrate aus dem Darmlumen (Lit. Nr. 11, 67, 242, 243) oder das Erscheinen im Pfortaderblut (Lit. Nr. 30, 38, 93, 250) bestimmt worden, wobei die Applikation in einem begrenzten Abschnitt des Dünndarmes vorgenommen wurde.

Auswertung

Die Erscheinensrate in der Lymphe (appearance rate in the lymph) erhält man aus dem aufgefangenen Lymphvolumen V_L, der Konzentration $\bar{C}_L$, der Sammelperiode Δt und dem Feuchtgewicht W des untersuchten Abschnittes des Gastrointestinaltraktes:

$$\Phi_{ERL} = \frac{\bar{C}_L \cdot V_L}{\Delta t \cdot W} \qquad (25)$$

3.3.4 Bestimmung der Erscheinensrate auf der Serosaseite

Eine Substanz, die das Epithel des Magen-Darmtraktes passiert hat, diffundiert im Interstitium der Wand zur Serosaseite. Bei fehlender Blutdränage, d. h. in vitro, ist dieses der übliche Transportweg. Bei intakter Blutversorgung - in vivo und bei künstlich vaskulärer Perfusion - werden die in die Wand eingedrungenen Substanzmoleküle auf dem Blutwege abtransportiert. Aber auch bei ausreichender Durchblutung erreicht eine kleine Menge die Serosaseite, wenigstens im Darm von Nagetieren, deren Darmwand relativ dünn ist (Lit. Nr. 194, 195). Unter natürlichen Bedingungen wird diese Substanzmenge von der Nachbarschlinge oder dem Peritoneum aufgenommen. Unter speziellen experimentellen Bedingungen - Lagerung einer Darmschlinge außerhalb der Bauchhöhle - wird die auf der Serosaseite austretende Substanz vom feuchten Bedekkungsmaterial aufgenommen. Man stellt in einem solchen Fall fest, daß die Erscheinensrate im Darmvenenblut kleiner ist als die Verschwindensrate aus dem Darmlumen (Lit. Nr. 306).

Prinzip der Methode

Der bei intakter Blutdränage auf der Serosaseite erscheinende Anteil der resorbierten Substanz ist bisher unter in vivo Bedingungen nicht direkt gemessen worden, da die technischen Schwierigkeiten zu groß sind. Bei einer isolierten, künstlich vaskulär perfundierten Darm-

schlinge wird entweder die von der Serosaseite abtropfende Flüssigkeit aufgefangen (Lit. Nr. 61), oder die Schlinge hängt in einem Flüssigkeitsbad (Lit. Nr. 194, 195). Im ersten Fall wird das Volumen und die Konzentration gemessen. Im zweiten Fall verfolgt man die Konzentrationsänderung im Serosabad.

Auswertung

Die Erscheinensrate auf der Serosaseite (appearance rate on the serosal surface) ist das Produkt aus Volumen V_S und Konzentration C_S, dividiert durch die Sammelperiode Δt und das Feuchtgewicht W:

$$\overline{\Phi}_{ERS} = \frac{V_S \cdot C_S}{\Delta t \cdot W} \qquad (26)$$

oder sie wird aus der Konzentration im Serosabad am Anfang (C_{S1}) und Ende (C_{S2}) der Untersuchungsperiode errechnet:

$$\overline{\Phi}_{ERS} = \frac{V_S(C_{S2} - C_{S1})}{\Delta t \cdot W} = \frac{V_{S2}C_{S2} - V_{S1}C_{S1}}{\Delta t \cdot W} \qquad (27)$$

Eine Volumenänderung im Serosabad (V_{S1}, V_{S2}) ist ggf. zu beachten.

3.4 Bestimmung der Aufnahmerate in die Magen- bzw. Darmwand

Die Bestimmung der Aufnahme einer Substanz in die Wand des Darmes oder Magens ist eine gängige Methode bei in vitro Versuchen. In vivo setzt sofort ein Abtransport der aufgenommenen Substanz ein. Zur Bestimmung der Aufnahmerate darf daher nur ein kurzer Zeitabschnitt (Aufnahme in die Mukosazelle) untersucht werden. Da für die Analyse die Darm- bzw. Magenwand herausgelöst und aufgearbeitet werden muß, ist eine mehrmalige Probenentnahme nicht möglich. Es können aber mehrere nebeneinander liegende Darmschlingen untersucht werden. Da der Gehalt der Magen- bzw. Darmwand an resorbierter Substanz einem

Grenzwert zustrebt (steady-state), kann am Ende einer längeren Versuchsperiode nur die "Konzentration in der Wand" und nicht die Aufnahmerate errechnet werden.

Prinzip der Methode

In das Lumen wird die Substanzlösung instilliert und nach einer - kurzen - Zeitperiode Δt wird der Gehalt n_w in der Darm- bzw. Magenwand sowie das Feuchtgewicht W gemessen. Da bei der Analyse auch Reste der mukosalen Flüssigkeit an der Schleimhautoberfläche mit erfaßt werden, ist eine Korrektur notwendig (Kontrollversuch mit einer nicht resorbierbaren Substanz).

Auswertung

Die Aufnahmerate in die Darm- oder Magenwand (uptake rate into the intestinal or gastric wall) $\overline{\Phi}_{ERW}$ wird in folgender Form berechnet:

$$\overline{\Phi}_{ERW} = \frac{n_w}{\Delta t \cdot W} \qquad (28)$$

und die Wandkonzentration:

$$\overline{C}_w = n_w/W \text{ (in mol/g)}, \qquad (29)$$

bei Kenntnis des Wassergehaltes ς in ml/g:

$$\overline{C}_w = n_w/W \cdot \varsigma \quad \text{(in mol/ml)}. \qquad (30)$$

Die Wandkonzentration ist ein Mittelwert, da in der Regel die Konzentrationsunterschiede in den Wandschichten nicht erfaßt werden.

4. Untersuchung der Resorption an einem nicht begrenzten Abschnitt des Gastrointestinaltraktes

Bei Untersuchung der gastrointestinalen Resorption an einem begrenzten Abschnitt ist der Resorptionsort eindeutig definiert, aber die Isolierung des Abschnittes

stellt eine künstliche Situation dar. Wenn die Resorption mehr unter natürlichen Verhältnissen verfolgt werden soll, darf die Passage im Gastrointestinaltrakt nicht behindert sein. Der Resorptionsort ist dann aber nicht sicher festlegbar, und die resorbierende Fläche ist unbekannt. Magenentleerung und Darmmotilität bekommen einen Einfluß und stellen zusätzliche Variabilitätsursachen dar. Die Substanzen werden durch Fütterung oder Magen- bzw. Duodenalsonde in der Regel einmalig appliziert. Das Ziel solcher Untersuchung ist weniger die Aufklärung eines Resorptionsmechanismus, sondern die Erfassung des Resorptionsvorganges als Ganzes unter möglichst natürlichen Verhältnissen. Es interessiert auch weniger die Resorptionsgeschwindigkeit, sondern die resorbierte Menge.

4.1 Bestimmung der Verschwindensrate aus dem Lumen

Prinzip der Methode

Oral (Futter, Sonde) wird die Substanzmenge n_1 dem wachen oder narkotisierten Tier zugeführt und nach der Zeitperiode $\triangle t$ wird festgestellt, wie groß die nicht resorbierte Substanzmenge n_2 ist. Dies erfolgt z. B. durch Sammeln und Analyse der Faeces (Lit. Nr. 46, 50, 270). Dabei muß die Sammelperiode lang genug sein, um alle nicht resorbierten Substanzen in den Faeces zu erfassen. Eine Verfälschung der Ergebnisse entsteht durch einen Ab- und Umbau der Substanz im Chymus. Eine andere Möglichkeit ist, das Tier zu töten und den Inhalt des Magen-Darmtraktes, ggf. in unterteilten Abschnitten, zu analysieren (Lit. Nr. 32). Bei Verwendung einer nicht resorbierbaren Referenzsubstanz genügt die Untersuchung einer Probe in den Faeces oder in tieferen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes (Lit. Nr. 50, 270). Die Resorptionsangaben gelten dann aber nur für die untersuchte Probe.

Auswertung

Die resorbierte Menge (absorbed amount), genauer die aus

dem Lumen verschwundene Menge, ist die Differenz der applizierten Menge n_1 und der wiedergewonnenen Menge n_2:

$$n_v = n_1 - n_2 \qquad (31)$$

oder in Prozent der applizierten Menge angegeben:

$$n_{v\%} = (1 - n_2/n_1) \cdot 100. \qquad (32)$$

Eine nicht auf das Feuchtgewicht bezogene Verschwindensrate erhält man durch Berücksichtigung der Versuchsperiode Δt

$$\bar{\Phi}^{*}_{VR} = (n_1 - n_2)/\Delta t. \qquad (33)$$

Bei Verwendung einer Referenzsubstanz können folgende Gleichungen zur Berechnung verwendet werden:

$$n_V = n_1 - n_{M1}C_2/C_{M2} \qquad (34)$$

$$n_V = (1 - \frac{n_{M1} \cdot C_2}{n_1 \cdot C_{M2}}) \cdot 100 = (1 - \frac{C_{M1}\ C_2}{C_1\ C_{M2}}) \cdot 100 \qquad (35)$$

$$\Phi^{*}_{VR} = (n_1 - n_{M1}C_2/C_{M2}) / \Delta t \qquad (36)$$

4.2 Bestimmung der Erscheinensrate im Blut

Wenn der Resorptionsort im Gastrointestinaltrakt nicht begrenzt wird, ist es nur sinnvoll, das Erscheinen im Blut durch Probenentnahme in der V. porta oder im Systemblut zu verfolgen.

4.2.1 Bestimmung der Erscheinensrate im Pfortaderblut

Prinzip der Methode

In der Regel ist eine einmalige Applikation üblich (Lit. Nr. 11, 40). Haass (Lit. Nr. 67) hat zur Untersuchung der enteralen Resorption von Herzglykosiden diese in das Duodenum infundiert, ohne den Transport in tiefere Darm-

abschnitte zu begrenzen. Neben der Konzentration im Pfortaderblut C_{BV} wird die Konzentration im Arterienblut C_{BA} und der Blutfluß $\dot{V}_B^*$ in der V. porta benötigt. Analog zu Gl. (23) erhält man für die - nicht standardisierte - Erscheinensrate im Pfortaderblut:

$$\overline{\Phi}^*_{ERB} = \dot{V}^*_B \, (C_{BV} - B_{BA}). \qquad (37)$$

Bei punktuellen Probenentnahmen und Blutflußmessungen erhält man die momentanen Erscheinensraten.

4.2.2 Bestimmung der Erscheinensrate im Systemblut

Prinzip der Methode

Nach einer einmaligen oralen Applikation wird die Konzentration der resorbierten Substanz im Systemblut verfolgt. Die Resorptionsrate ist aber allein aufgrund dieser Information nicht zu erhalten, da Verteilungsvolumen und die Elimination nicht erfaßt werden. Vergleichende Untersuchungen der Resorption sind möglich, vorausgesetzt, Verteilungsvolumen und Elimination bleiben unverändert. In diesem Fall - aber nur in diesem - kann aus Änderungen des Anstiegs der Blutspiegelkurve auf Änderungen der Resorptionsgeschwindigkeit geschlossen werden. Da die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (linearer Maßstab) proportional zur resorbierten Menge ist (Lit. Nr. 47), kann durch Vergleich der Flächen eine Änderung der resorbierten Menge erfaßt werden - vorausgesetzt das Verteilungsvolumen ist unverändert.

Um exakte Werte für die Resorption zu erhalten, ist es notwendig, die interessierende Substanz außerdem einmalig intravenös zu verabreichen und die Blutspiegelkurve zu verfolgen. Aus dieser Kurve erhält man die Information über Verteilung und Elimination. Rückschlüsse auf die Elimination sind auch aus der Blutspiegelkurve nach oraler Applikation möglich, wenn der absteigende Ast der Kurve weit genug verfolgt werden kann.

Auswertung

Zur Auswertung von Blutspiegelkurven ist eine ausführliche pharmakokinetische Analyse notwendig, zu der Computerprogramme vorliegen. Es muß hier auf die Originalliteratur verwiesen werden.

(Lit. Nr. 47, 48, 79, 158, 161, 240, 283, 284)

4.3 Bestimmung der Erscheinensrate in der Lymphe

Das Prinzip der Methode und die Auswertung sind in Kapitel 3.3.3 genügend besprochen worden.

5. Standardisierung der Resorptionsrate

Die Resorptionsrate wird aus verschiedenen Gründen standardisiert, z. B. mittels des Feuchtgewichts. Zunächst soll die Variabilität der Ergebnisse herabgesetzt werden. Dieses ist sinnvoll, wenn z. B. nicht immer ein gleich langer Darmabschnitt untersucht werden kann. Da die resorbierte Menge mit der Länge des Abschnittes zunimmt, ist eine Standardisierung auf die Einheit der Länge vernünftig. Die Verwendung des Feucht- bzw. Trokkengewichtes ist leichter, da die Längenmessung von der Dehnung abhängt und daher eine standardisierte Technik der Längenmessung voraussetzt.

Ein weiterer Grund für die Standardisierung ist der Wunsch, die Resorptionsergebnisse zu vergleichen, z. B. mit den Ergebnissen anderer Autoren oder mit denen, die an anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes oder am gleichen Abschnitt unter anderen experimentellen Bedingungen erhoben worden sind.

Die Standardisierungsgröße der Wahl gibt es nicht. Man wird den Parameter wählen, der am ehesten eine Variabilität der Resorptionsrate verursacht oder der anscheinend die Größe der Resorption im wesentlichen bestimmt. Die folgende Liste zeigt die Vielfältigkeit der Standardisierungsparameter:

1. Feuchtgewicht
   (Lit. Nr. 301, 305, 306)

2. Trockengewicht
   (Lit. Nr. 170)

3. Länge
   (Lit. Nr. 10, 264, 309)

4. Serosafläche
   (Lit. Nr. 98, 159)

5. Mukosafeuchtgewicht
   (Lit. Nr. 309)

6. Mukosatrockengewicht
   (Lit. Nr. 268, 309)

7. Zahl der Enterozyten
   (Lit. Nr. 10)

8. Mukosaoberfläche
   (Lit. Nr. 17, 62, 83, 87, 102, 212, 213, 230, 286, 307)

Sicher ist die Mukosaoberfläche für die Resorption ausschlaggebend. Da diese Oberfläche aber schwierig zu bestimmen ist, werden Größen genommen, die zu ihr proportional sind: Serosafläche, Länge, Feuchtgewicht usw. Die zottenförmige Struktur der Dünndarmmukosa erschwert nicht nur die Oberflächenbestimmung, sondern ist auch die Ursache dafür, daß nicht die aus histologischen Messungen ermittelte Mukosaoberfläche die eigentliche "resorbierende" Oberfläche ist. Der Hauptresorptionsort sind die Zottenspitzen (Lit. Nr. 26, 130, 181, 289) und je nach Dehnung der Darmwand werden tiefere Teile der Zotten in die Resorption einbezogen. Außerdem spielt der Konzentrationsgradient im intervillösen Spalt eine Rolle (Lit. Nr. 290). Die Tabellen in den folgenden Abschnitten fassen Zahlenmaterial zusammen, das eine Um-

rechnung der Standardisierungsgrößen erleichtern soll.

5.1 Feuchtgewicht, Trockengewicht, Länge

Die Tabellen T_1 und T_2 (s. u.) enthalten Daten zur Länge, zum Feucht- und Trockengewicht des Dünndarmes männlicher Ratten. In Tabelle T_3 (s. u.) ist die Abhängigkeit dieser Größen vom Körpergewicht notiert. Nach Pénzes und Skála (Lit. Nr. 212) kann die relative Länge des Dünndarmes männlicher Ratten durch folgende Gleichung dargestellt werden:

$$\log y = 5{,}135 - 0{,}008\, x + 10^{-5} x^2 \qquad (38)$$

x = Körpergewicht in g, y = Länge in cm pro 100 g Körpergewicht.

Tab. T_1: Feucht- und Trockengewicht des Dünndarmes bei männlichen Ratten von 180 (g) (Lit. Nr. 133)

Darmfeuchtgewicht	9,1 g	s = 1,5 g
Darmtrockengewicht	1,34 g	s = 0,13 g
Wassergehalt	0,85 ml/g	

Tab. T_2: Länge und Feuchtgewicht des Dünndarmes bei männlichen Ratten (Lit. Nr. 209)

Körpergewicht (g)	Länge (cm)	Feuchtgewicht (g)
160 ± 5	65 ± 2	4,3 ± 0,2
165 ± 8	70 ± 2	4,0 ± 0,2
185 ± 3	75 ± 3	5,4 ± 0,2

Tab. T_3: Abhängigkeit der Länge, des Feucht- und Trockengewichtes des Dünndarmes vom Körpergewicht (x) bei männlichen Ratten über 125 g (Lit. Nr. 172)

Darmlänge (cm)	= 90,5	+ 0,0510 x (g)
Darmfeuchtgewicht (g)	= 4,294	+ 0,0055 x (g)
Darmtrockengewicht (g)	= 2,095	+ 0,0008 x (g)

Die Tabellen T_4 und T_5 enthalten das Feucht- und Trockengewicht von Mukosa sowie der Restwand. Das Trockengewichtsverhältnis Mukosa zu Restwand beträgt für männliche Ratten (Gewicht 275 - 310 g) 1,86 ± 0,12 (Lit. Nr. 19).

Tab. T_4: Feucht- und Trockengewicht der Dünndarmschichten von männlichen Ratten 163 ± 8 g (Lit. Nr. 309)

	Mukosa	Submukosa + Muscularis	Insgesamt
Feuchtgewicht mg/cm pro Länge	36 ± 2	24 ± 1	65 ± 2
Trockengewicht mg/cm	5,4 5,4 ± 0,2	5,2 ± 0,2	

Tab. T_5: Verhältnis Feucht- zu Trockengewicht der Mukosa und Submukosa + Muscularis im Darm männlicher Ratten von 200 - 300 g

	Mukosa	Submukosa + Muscularis	Lit. Nr.
Jejunum	6,5 ± 0,4		(55)
	5,56 ± 0,10		(56)
	4,43 ± 0,37	4,15 + 0,14	(58)
Ileum	5,9 ± 0,3		(55)
Colon	5,4 ± 0,4		(55)

5.2 Mukosaoberfläche

Das Verhältnis Mukosaoberfläche zu Serosalänge (M_a) im Darm für Hund, Katze und Ratte ist in Tab. $T_{6a + b}$ (S. 39 und 40) angegeben. Vom Pylorus zur Ileozoekalklappe nimmt dieses Verhältnis ab

$$M_a = 0{,}0341 \cdot x + 4{,}38 \qquad (39)$$

x = Entfernung von der Ileozoekalklappe in cm,
M_a in cm^2/cm gilt für den nicht fixierten Zustand.

Bei Ratten nimmt M_a mit dem Alter (Gewicht) zunächst zu und dann ab (Tab. T_7, S. 41). Werte für das Flächenverhältnis Darmmukosa zu Serosa (R_a) sind in Tab. T_8 (S. 42) zusammengefaßt. Weibliche Ratten in der Laktation haben höhere R_a- und M_a-Werte, keimfrei aufgezogene Ratten dagegen kleinere (Lit. Nr. 83). Die Oberflächenvergrößerung durch Villi und Mikrovilli im Rattendünndarm zeigt Tab. T_9 (S. 43).

5.3 Dimension der Dünndarmzotte

Die Höhe der Dünndarmzotten nimmt bei Ratten vom oralen zum aboralen Ende ab (Tab. T_{10}, S. 44). Ein Dünndarmabschnitt, der nicht dem Chymus ausgesetzt ist (operativ gebildeter Blindsack), atrophiert und die Zottenhöhe wird geringer (Lit. Nr. 170, 171). Nach Resektion eines großen Dünndarmabschnittes vergrößern sich die Zotten im verbliebenen Abschnitt. Weitere Angaben zu den Größenverhältnissen der Dünndarmzotte bei Ratte und Hund zeigt Tab. T_{11} (S. 45).

Tab. T_{6a}: Verhältnis der Mukosaoberfläche zur Serosalänge (M_a), Einheit cm^2/cm

Species	Hund	Katze	Ratte
Gewicht	12 kg	-	-
Duodenum	101 (5)*		
Jejunum	54 (91,2)*	49,5	8,5
Ileum - oberes	48 (169)*		
- mittleres	39 (230)*	35,5	5,1
- unteres	41 (289)*		
Colon		5,6	2,2
Literatur Nr.	(286)	(307)	(307)

* Entfernung vom Pylorus in cm

Tab. T_{6b}: Verhältnis der Mukosaoberfläche zur Serosalänge (M_a), Einheit cm^2/cm

Species Geschlecht	Ratte	Ratte	Ratte	Ratte	Ratte	Ratte
Gewicht	60-62 g	170-210 g	240-280 g	280-360 g	343-364 g	200-300 g
Duodenum	5,8±0,4		5,40			(Pyl.) 6,59 8,17**
Jejunum	4,5±0,2	7,16±2,5	7,07	9,91±0,91	4,0±0,2	(80)*** 5,65
Mitte	4,1±0,3	6,31±1,4		8,50±0,85	4,5±0,2	(60)*** 4,99
Ileum	2,9±0,3	4,84±2,0	5,69	3,71±0,65	4,3±0,2	(40)*** 4,47
Colon	2,3±0,03					(0)*** 3,53 4,38**
Literatur Nr.	(213)	(212) (102)	(17)	(83)	(102)	(62)

** Schrumpfung korrigiert

*** Entfernung von Ileozoekalklappe (cm)

Tab. T_7: Verhältnis der Mukosafläche zur Serosalänge (M_a) in Abhängigkeit vom Körpergewicht bei männlichen Ratten (Einheit cm^2/cm)

Körpergewicht (g)	61 ± 1,0	207,3 ± 6,3	259,5 ± 17,9	353,0 ± 10,7
Segment:				
Jejunum	4,5 ± 0,2	7,2 ± 1,0	8,2 ± 0,8	4,0 ± 0,2
Mitte	4,1 ± 0,3	6,3 ± 0,5	6,3 ± 0,2	4,5 ± 0,2
Ileum	2,9 ± 0,3	4,8 ± 0,8	4,4 ± 0,8	4,3 ± 0,2
Literatur Nr.	(213)	(212)	(62)	(212)

Tab. T_8: Verhältnis Mukosa- zu Serosaoberfläche (R_a)

Species	Hund	Katze	Kaninchen	Ratte	Ratte	Ratte	Ratte	Ratte
Geschlecht								
Gewicht	12 kg			170-210 g	240-280 g	280-360 g	343-364 g	
Segment:								
Duodenum	13,3				6,76			
Jejunum	8,5	15	8,8 ± 1,7	5,29±1,7	7,46	11,34±1,65	2,2±0,03	6
Mitte				4,09±0,5		9,80±1,06	2,2±0,04	
Ileum - oberes	7,5							
- mittleres	6,8	12	6,7 ± 0,9	3,39±0,9	6,20	4,29±0,83	2,3±0,07	4
- unteres	10,3							
Colon		1						
Literatur Nr.	(286)	(307)	(230)	(212) (102)	(17)	(83)	(212)	(307)

Tab. T_9: Oberflächenvergrößerung durch Villi und Mikrovilli im Dünndarm zweier Ratten (220 g) (Lit. Nr. 87)

	durch Villi	durch Mikrovilli	durch beides
Duodenum	8,6; 7,2	22; 24,1	189; 177
Jejunum	7,2; 7,6	19,5; 21,6	140; 164
Ileum	6,4; 5,9	15; 18,5	96; 109

Tab. T_{10}: Höhe der Dünndarmzotten bei der Ratte (Einheit: μm)

Gewicht Geschlecht	170-210	150-220	150-180	30	100	300
Jejunum	322 s=46	323 s=11	419 s=17	400	520	530
Mitte	264 s=42			380	330	530
Ileum	225 s=42	232 s= 7		240	200	180
Literatur Nr.	(102)	(170)	(49)	(1)	(1)	(1)

Tab. T_{11}: Morphometrische Messungen an Dünndarmzotten (Einheit μm)

Species	Ratte	Hund
Geschlecht		
Körpergewicht	150 - 180 g	
Segment	Jejunum	Ileum
Villushöhe	419 s=17	746 $\pm$ 30
Villusbreite	89 s= 6	162 $\pm$ 7
Kryptenlänge (Kryptenwand bis muscularis mucosae)	172 s= 5	551 $\pm$ 38
Epithelzellhöhe	27 s= 1	30 $\pm$ 1
Literatur Nr.	(170)	(171)

5.4 Extra- und Intrazellularraum

Für Konzentrationsbestimmungen in der Darmwand können die Abschätzungen für den Extra- und Intrazellularraum in den Tabellen T_{12} - T_{14} hilfreich sein.

Tab. T_{12}: Extrazellularraum im Dünndarm der männlichen Ratte in vivo (200-300 g), Einheit: Prozent des Gesamtwassergehaltes, bestimmt mittels intravenös zugeführten PEG's

	Mukosa	Submukosa + Muscularis	Lit. Nr.
Jejunum	21,4 ± 1,9	32,0 ± 2,5	(55)
	18,7 ± 0,7		(56)
Ileum	22,9 ± 1,5	36,5 ± 3,7	(55)
Colon	15,1 ± 2,4	35,9 ± 2,3	(55)

Tab. T_{13}: Extra- und Intrazellularraum im Dünndarm von männlichen Ratten (163 ± 8 g) (Lit. Nr. 309), Einheit g/g Feuchtgewicht

	Mukosa	Submukosa + Muscularis
Extrazellularraum	0,53 ± 0,03	0,39 ± 0,01
Intrazellularraum	0,27 ± 0,03	0,39 ± 0,01

Tab. T_{14}: Intrazelluläres Wasser in der Mukosa des Dünndarmes von männlichen Ratten in vivo (200 - 300 g), Einheit ml/g Trockengewicht (Lit. Nr. 56)

Jejunum	3,70 ± 0,08

6. Konzentrationsunabhängie Maßzahlen für die Resorption

Die gastrointestinale Resorption steigt in vielen Fällen mit der zugeführten Substanzmenge an. Oft ist die Resorptionsrate proportional der Konzentration im Lumen, genauer: proportional der Konzentrationsdifferenz zwischen Lumen und Blut. Dieses gilt für passiv transportierte Substanzen und für den Proportionalbereich von Transportmechanismen mit Sättigungskinetik. Aus diesem Grund besteht der Bedarf nach einem konzentrationsunabhängigen Maß der Resorption, damit man Versuche mit unterschiedlicher Konzentration vergleichen und allgemeinere Aussagen machen kann.

6.1 Die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante

Die im Kapitel 3.1.2 abgeleitete Resorptionsgeschwindigkeitskonstante k (first order absorption rate constant) ist unabhängig von der Konzentration, wenn die Resorption einer Kinetik 1. Ordnung folgt: Dann ist die momentane Resorptionsgeschwindigkeit proportional der gerade im Lumen vorhandenen Substanzmenge, d. h. die Konzentration im Blut ist null oder zu vernachlässigen. Die Bestimmung der Konstanten k ist nur möglich, wenn die Substanz einmalig luminal appliziert wird.

6.2 Die Clearance

Wird die - nicht standardisierte - Resorptionsrate, die die Dimension Stoffmenge x Zeit^{-1} und die Einheit mol/min hat, durch die luminale Konzentration (Dimension: Stoffmenge x Volumen^{-1}, Einheit mol/ml) dividiert, erhält man eine Größe mit der Dimension Volumen x Zeit^{-1} und der Einheit ml/min. Diese Größe stellt das - fiktive - Volumen der luminalen Flüssigkeit dar, das die in ihm enthaltene Substanzmenge in der Zeiteinheit durch Resorption vollständig verliert; mit anderen Worten, dieses Volumen wird in der Zeiteinheit "geklärt". Aus diesem Grund hat diese Größe den Namen "Clearance" erhalten. Bei Standar-

disierung der Resorption auf das Feuchtgewicht erhält die Clearance die Dimension Volumen x Zeit^{-1} x Masse^{-1} mit der Einheit ml/min.g.

Wann ist nun die Clearance unabhängig von der luminalen Konzentration? Betrachten wir die gastrointestinale Resorption vereinfacht als einen Permeationsvorgang zwischen zwei Flüssigkeitsräumen (luminale Flüssigkeit, Blut), die durch eine Membran (Epithel) getrennt sind (Abb. 3, S. 49). Im stationären Zustand haben wir zeitlich konstante Konzentrationen im Lumen und Blut (C bzw. C_B). Bei einem passiven Transportmechanismus (Diffusion) ist die pro Zeiteinheit permeierende Substanzmenge Φ^* (der Nettoflux) in mol/min proportional der Konzentrationsdifferenz $C - C_B$ und der Fläche F_A der "Membran". der dazu gehörende Proportionalitätskoeffizient P_A, in diesem Fall Permeabilitätskoeffizient genannt, ist unabhängig von der Konzentration und hat die Dimension Länge x Zeit^{-1} mit der Einheit cm/min oder cm/sec:

$$\Phi^* = P_A F_A (C - C_B) \qquad (40)$$

Bei einer homogenen Membran ist der Permeabilitätskoeffizient P_A gleich der Diffusionskonstante D in der Membran (Dimension: Fläche x Zeit^{-1}, Einheit cm^2/sec) dividiert durch die Membrandicke d (Dimension: Länge, Einheit: cm). Damit ist ein Zusammenhang zwischen dem Permeabilitätskoeffizienten und dem Transportmechanismus (Diffusion) hergestellt. Wegen der komplizierten Struktur des Epithels im Gastrointestinaltrakt ist die Interpretation des Permeabilitätskoeffizienten in diesem Fall nicht so einfach (s. Kapitel 6.3.1).

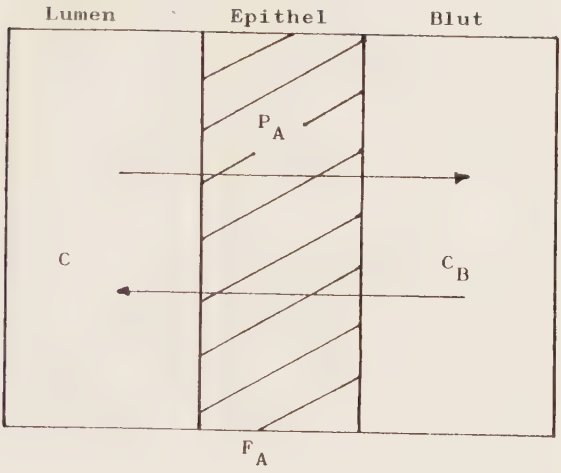

Abb. 3: Vereinfachtes Modell der gastrointestinalen Resorption

Nach Division der Resorptionsrate Φ^* durch die luminale Konzentration C erhält man aus Gl. (40) die Clearance Cl^*:

$$Cl^* = \Phi^*/C = P_A F_A (1 - C_B/C) \qquad (41)$$

Man sieht, bei einem passiven Transportmechanismus ist die Clearance nur dann unabhängig von der Konzentration, wenn die Blutkonzentration C_B gleich null ist:

$$Cl^* = \Phi^*/C = P_A F_A, \text{ wenn } C_B = 0. \qquad (42)$$

Das Produkt Permeabilitätskoeffizient mal Fläche ist dann gleich der Clearance. Bei einer Standardisierung erhält man:

$$Cl = Cl^*/W = P_A F_A/W. \qquad (43)$$

Folgt die Resorption einer komplizierten Kinetik (z. B. Michaelis-Menten-Kinetik), dann hängt die Clearance in der Regel auch von der luminalen Konzentration ab.

6.3 Transportparameter

Die Ausführungen über die Clearance und die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante haben gezeigt, daß einfache konzentrationsunabhängige Maßzahlen für die Resorption nur unter bestimmten Bedingungen erhalten werden. Eine andere Möglichkeit, konzentrationsunabhängige Maßzahlen zu erhalten, besteht darin, aufgrund des vermuteten Transportmechanismus eine Gleichung für die Resorptionsrate aufzustellen, die die Konzentration im Lumen und ggf. im Blut sowie konzentrationsunabhängige Parameter - hier Transportparameter genannt - enthält. Stellt man im Experiment dann eine Konzentrationsabhängigkeit eines solchen Transportparameters fest, wäre dieses der Anlaß, die Gleichung bzw. die Vorstellung über den Transportmechanismus zu überprüfen.

6.3.1 Passiver Transport

Gleichung (40) beschreibt mathematisch den passiven Transport durch eine Membran. Der Permeabilitätskoeffizient P_A ist der dazu gehörende Transportparameter. Wegen der Schwierigkeit, die Fläche F_A für den Gastrointestinaltrakt zu ermitteln, begnügt man sich meistens damit, das Produkt $P_A F_A$ oder $P_A F_A / W$ zu bestimmen. Auch diese Größen sind unabhängig von der Konzentration.

Den Zusammenhang zwischen der Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten k und dem Permeabilitätskoeffizienten P_A kann man auf folgende Weise ableiten. Gemäß dem Einkompartimentmodell (Abb. 2, S. 17) ist die momentane Resorptionsrate proportional der im Lumen vorhandenen Substanzmenge n mit k als Proportionalitätskoeffizient (vgl. Gl. 12). Bei einem passiven Transport und einer Blutkonzentration gleich Null ist die momentane Resorptionsrate proportional dem Permeabilitätskoeffizienten P_A, der Fläche F_A und der luminalen Konzentration C (Gl. 40). Bei konstantem luminalem Volumen V ist $C = n/V$ und

$$\Phi^* = k \cdot n = P_A F_A C = P_A F_A n/V. \qquad (44)$$

Daraus folgt:

$$k = P_A F_A / V = 2 P_A / R. \qquad (45)$$

Die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante k ist eine Funktion des Permeabilitätskoeffizienten P_A, der resorbierenden Fläche F_A und des intraluminalen Volumen V. Wird die Gestalt des Darmlumens angenähert als ein Zylinder mit der Oberfläche $F_A = 2 R \pi L$ und dem Volumen $V = R^2 \pi L$ betrachtet (R = Radius, L = Länge des Darmsegmentes), erhält man den zweiten Teil der Gl. (45). Danach hängt k vom Verhältnis Permeabilitätskoeffizient P_A zu Lumenradius R ab.

Bei Kenntnis der Transportgleichung ist es möglich, eine - zeitlich oder räumlich - variable luminale Konzentration zu berücksichtigen. Für den passiven Transport ergibt die Integration der Gl. (40) für ein konstantes luminales Volumen V:

$$\frac{C_2 - C_B}{C_1 - C_B} = e^{-P_A F_A \cdot \Delta t/V} \qquad (46)$$

und für eine konstante luminale Perfusionsrate $\dot{V}$

$$\frac{C_z - C_B}{C_a - C_B} = e^{-P_A F_A/\dot{V}} \qquad (47)$$

Mittels der Gleichungen (46) und (47) kann der Transportparameter $P_A F_A$ unmittelbar aus den luminalen Konzentrationen berechnet werden. Unter der Voraussetzung, daß die Verschwindensrate gleich der Erscheinensrate im Darmvenenblut ist, erhält man entsprechend:

$$\frac{V_B}{V} \frac{C_{BV} - C_{BA}}{C_1 - C_B} = 1 - e^{-P_A F_A \cdot \Delta t/V} \qquad (48)$$

und

$$\frac{\dot{V}_B}{\dot{V}} \frac{C_{BV} - C_{BA}}{C_a - C_B} = 1 - e^{-P_A F_A/\dot{V}} \qquad (49)$$

C_B ist der Mittelwert von arterieller und venöser Konzentration. Die Ausführungen in Kapitel 7 gelten sinnentsprechend.

Die Interpretation des Permeabilitätskoeffizienten P_A bedarf einer weiteren Diskussion. Gemäß Gl. (40) charakterisiert er bei einem passiven Transport die "Durchlässigkeit" = "Permeabilität" der Schicht, die zwischen der luminalen Flüssigkeit und dem Blut liegt. Diese Schicht stellt einen Transportwiderstand dar, quantifiziert durch den Kehrwert des Permeabilitätskoeffizienten $1/P_A$. Der gesamte Transportwiderstand kann in Teilwiderstände unterteilt werden: luminale Grenzschicht

(luminal unstirred layer), luminale Zellwand, Zellinhalt, basolaterale Zellwand, subepitheliales Interstitium, Kapillarwand. Dazu kommt der Widerstand des parazellulären Shunts parallel zum Widerstand der Epithelzelle. Die villöse Struktur der Darmmukosa kompliziert eine mathematische Behandlung des Problems. Bezüglich Einzelheiten wird auf folgende Literaturstellen verwiesen: luminale Grenzschicht (Lit. Nr. 301), Permeabilitätskoeffizient einer villösen Membran (Lit. Nr. 303), Durchblutungseinfluß (Lit. Nr. 297, 302, 304). Bei Bestimmung des Permeabilitätskoeffizienten P_A oder seines Produktes mit der Fläche ($P_A F_A$) muß man im Auge behalten, daß man damit nicht eine Maßzahl für die Permeabilität allein des Epithels hat; die Widerstände der luminalen Grenzschicht und des Dränagesystems (Durchblutung) gehen mit ein und "verfälschen" somit das Ergebnis, wenn die Permeabilitätseigenschaften des Epithels das Ziel der Untersuchung sind.

6.3.2 Transport mit Sättigungskinetik

Ein Transport mit Sättigungskinetik kann mittels der Michaelis-Menten-Gleichung beschrieben werden:

$$\Phi^* = \frac{v_{max}\, C}{K_m + C} \qquad (50)$$

Hier sind die maximale Transportrate v_{max} und die Michaeliskonstante K_m die konzentrationsunabhängigen Transportparameter. Bei Anwendung auf die enterale Resorption gilt Gl. (50) nur für einzelne Transportschritte, z. B. für den Eintritt einer Substanz in die Epithelzelle. Wird mit dieser Gleichung der gesamte Permeationsvorgang beschrieben, so darf nicht vergessen werden, daß dann die Transportparameter nur beschreibende Größen sind. Sie sind nicht identisch mit den Parametern des Transportmechanismus in der luminalen und basolateralen Wand der Epithelzelle.

7. Die mittlere luminale Konzentration

Wenn die Resorptionsrate zur luminalen Konzentration in Beziehung gesetzt werden soll, bestehen Schwierigkeiten, wenn diese Konzentration nicht konstant ist. Werden entsprechend integrierte Gleichungen verwendet (s. Abschnitt 6.3.1), kann die Schwierigkeit umgangen werden. Die Handhabung der Gleichungen ist aber nicht immer einfach.

Es ist naheliegend, aus dem Anfangs- und Endwert den Mittelwert zu bilden (arithmetischer Mittelwert):

$$\bar{C} = (C_1 + C_2)/2 \qquad (51)$$

Die Verwendung des arithmetischen Mittelwertes setzt genau genommen voraus, daß der Konzentrationsabfall im Lumen linear ist, daß die Resorptionsrate einen festen Wert hat, d. h. unabhängig von der Konzentration ist.

Eine adäquate Mittelwertbildung erfordert die Kenntnis des zeitlichen (t) oder räumlichen (x) Konzentrationsverlaufes im Lumen, C (x) bzw. C (t), denn der korrekte Mittelwert ist das Integral der Konzentration über den Zeit- oder Wegabschnitt (x_1 bis x_2 bzw. t_1 bis t_2):

$$\bar{C} = \frac{1}{x_2 - x_1} \int_{x_1}^{x_2} C(x)dx = \frac{1}{t_2 - t_1} \int_{t_1}^{t_2} c(t)dt \qquad (52)$$

Bei einer Resorption proportional der luminalen Konzentration erhält man einen exponentiellen Verlauf (vgl. Gl. 46 und 47) und der korrekte Mittelwert ist dann:

$$\bar{C} = \frac{C_2 - C_1}{\ln C_2/C_1} \qquad (53)$$

(Lit. Nr. 128).

Gl. 53 gilt auch für die Resorption nach einer Michaelis-Menten-Kinetik (Lit. Nr. 63, 145). Bei kleinen Konzen-

trationsunterschieden ist Gl. (51) als Näherung gut zu gebrauchen, da der Unterschied zu Gl. (53) dann minimal ist.

Für die Verwendung des geometrischen Mittelwertes

$$\overline{C} = \sqrt{C_1 \cdot C_2} \qquad (54)$$

besteht in diesem Zusammenhang keine rationale Begründung, denn in dem Fall müßte die luminale Konzentration folgende Abhängigkeit zeigen (Winne, unveröffentlicht)

$$C = C_1 \left(1 + \frac{P_A F_A}{2 V} t\right)^{-2} \qquad (55)$$

und die Resorptionsrate im steady-state müßte dann durch folgende Gleichung zu beschreiben sein.

$$\Phi^* = P_A F_A C \cdot \left[1 + \frac{P_A F_A}{2 V} \cdot t\right]^{-1} \qquad (56)$$

Anmerkung: Ein geometrischer Mittelwert ist adäquat beim Vorliegen einer lognormalen Verteilung.

8. Unidirektionale Fluxe

Nach Einführung radioaktiv markierter Substanzen ist es möglich, die "unidirektionalen Fluxe" zu messen. Die markierten Moleküle verhalten sich im allgemeinen wie die nicht markierten, können aber vom Untersucher getrennt bestimmt werden.

Betrachten wir die einfache Versuchsanordnung, in der eine Membran zwei Flüssigkeitsbäder voneinander trennt (Abb. 3, S. 49). Ist die Konzentration einer passiv transportierten Substanz auf beiden Seiten der Membran gleich groß, so ist der Nettoflux null. Das bedeutet aber nicht, daß keine Substanzmoleküle die Membran passieren, sondern in der Zeiteinheit permeiert die gleiche Zahl von Molekülen von der einen Seite der Membran zur anderen und umgekehrt. Diese einseitigen Flüsse nennt

man unidirektionale Fluxe. Deren Differenz ist der Nettoflux:

$$\Phi = \Phi_{LB} - \Phi_{BL}. \qquad (57)$$

Φ_{LB} ist - jetzt übertragen auf den Gastrointestinaltrakt - der Lumen-zu-Blut und Φ_{BL} der Blut-zu-Lumen Flux.

Gemessen werden die unidirektionalen Fluxe, indem auf der einen Seite der Membran eine geringe Menge markierter Substanz zugefügt wird. Auf der anderen Seite ist die Konzentration der markierten Moleküle gleich Null oder nahezu Null, so daß die Permeationsrate der markierten Moleküle (bestimmt mittels Isotopenmeßmethoden) den unidirektionalen Fluß widerspiegelt. Die durch chemische Meßmethoden bestimmte Permeationsrate ist der Nettoflux.

Den Zusammenhang zwischen den unidirektionalen Fluxen, dem Nettoflux und dem Permeabilitätskoeffizienten, zeigen die folgenden Gleichungen. Der Nettoflux wird durch die bereits bekannte Gleichung (41, S. 50, Kapitel 6.2) beschrieben:

$$\Phi = P_A F_A C - P_A F_A C_B \qquad (58)$$

Wird der luminalen Flüssigkeit eine geringe Menge von markierten Molekülen zugesetzt, so ist deren Konzentration im Blut gleich Null und analog zu Gl. (58) erhält man für die Resorptionsrate der markierten Moleküle Φ^+ :

$$\Phi^+ = P_A F_A C^+, \qquad (59)$$

wobei C^+ die luminale Konzentration der markierten Moleküle darstellt. Andererseits ist die Resorptionsrate der markierten Moleküle gleich dem unidirektionalen Flux Φ_{LB},

multipliziert mit dem Verhältnis der markierten Moleküle zu nicht markierten Molekülen C^+/C:

$$\Phi^+ = \Phi_{LB} \cdot C^+/C \quad . \tag{60}$$

Aus den Gl. (59) und (60) folgt:

$$\Phi_{LB} = P_A F_A C \quad . \tag{61}$$

Analog erhält man

$$\Phi_{BL} = P_A F_A C_B \quad . \tag{62}$$

Die Differenz der Gl. (61) und (62) liefert Gl. (57) bzw. (58).

Bei komplizierteren Transportmechanismen sind die Zusammenhänge nicht mehr so einfach. Für die Berechnung der unidirektionalen Wasserfluxe sind andere Gleichungen notwendig. Die markierten Wassermoleküle verhalten sich wie eine gelöste Substanz in hoher Verdünnung, und die für gelöste Substanzen gültigen Gleichungen sind auf die markierten Wassermoleküle anzuwenden. Die Gesamtheit der Wassermoleküle stellt das in hoher Konzentration vorliegende Lösungsmittel dar. Die Gleichungen für eine gelöste Substanz sind daher zur Berechnung des Wassernettofluxes nicht mehr verwendbar. Die Differenz der nach Gl. (60) ermittelten unidirektionalen Wasserfluxe ergeben daher nicht den richtigen Wassernettoflux.

9. Auswahl der Methode für die in vivo-Resorption

In Hinsicht auf die Auswertung können aufgrund der Ausführungen insbesondere in Kapitel 3 und 4 folgende allgemeine Hinweise zur Auswahl der in vivo-Resorptionsmethode gegeben werden.

Den Resorptionsmechanismus oder die Resorptionskapazität eines bestimmten Teiles des Gastrointestinaltraktes unter-

sucht man am besten an einem begrenzten Abschnitt (Kapitel 3) und nimmt die eingeschränkte physiologische Situation in Kauf. Der Resorptionsvorgang als Ganzes, z. B. für Untersuchungen der Bioverfügbarkeit, wird am wachen Versuchstier durch Verfolgung und pharmakokinetischer Analyse des Blutspiegels nach oraler und intravenöser Applikation erfaßt (Kapitel 4.2.2). Die größere Zahl der Einflußfaktoren macht aber die Interpretation schwieriger.

Bei Untersuchungen an einem begrenzten Abschnitt des Gastrointestinaltraktes wird man in der Regel die Verschwindensrate bestimmen (Kapitel 3.1). Die schwierige Messung der Erscheinensrate im abfließenden Blut (Kapitel 3.3) ist speziellen Fragestellungen vorbehalten: Metabolismus einer Substanz beim Durchtritt durch das Darmepithel, Durchblutungsabhängigkeit der Resorption, Erfassung schneller Änderungen der Resorptionsrate.

Die einmalige luminale Perfusion erleichtert wegen der zeitlichen Konstanz der Resorptionsrate den Vergleich nacheinander folgender Perioden. Es werden dabei größere Substanzmengen benötigt, da die perfundierte Flüssigkeit nicht wieder zugeführt wird. Stehen nur geringe Substanzmengen zur Verfügung, wird man die einmalige Gabe bevorzugen, die auch angebracht ist, wenn wegen kleiner Resorptionsgeschwindigkeit die luminale Konzentration hoch und die Expositionszeit lang gehalten werden muß. Man erhält aber als Ergebnis nur einen einzigen Meßwert, während bei einer luminalen Rezirkulation, bei mehrfacher Gabe und bei einer einmaligen luminalen Perfusion die Resorption durch mehrere Meßwerte erfaßt werden kann. Da bei der luminalen Rezirkulation das Depot größer ist, als bei einmaliger Gabe, erfordert die Rezirkulation eine größere Substanzmenge, aber eine Wasserresorption oder -sekretion hat einen relativ kleineren Einfluß.

10. Zusammenfassung

Nach Erläuterung der Begriffe in vitro- und in vivo-Resorption, der verschiedenen Resorptionsraten und der Applikationsarten werden die Prinzipien der tierexperimentellen Methoden zur Untersuchung der gastrointestinalen Resorption in vivo beschrieben. Es folgen jeweils die Gleichungen für die Berechnung der entsprechenden Resorptionsrate. In Hinsicht auf die Auswertung ist es wichtig, ob ein begrenzter oder nicht begrenzter Abschnitt des Gastrointestinaltraktes verwendet wird, ob die Verschwindensrate aus dem Lumen, die Erscheinensrate im Blut, oder die Aufnahmerate in die Wand gemessen werden.

Für die Standardisierung der Resorptionsrate sind Daten über das Feuchtgewicht, Trockengewicht, Länge, Mukosaoberfläche, Zottengröße, Extra- und Intrazellularraum in Tabellen zusammengefaßt.

Die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante und die Clearance sind nur unter bestimmten Bedingungen konzentrationsunabhängige Maßzahlen. Wenn diese beiden Größen eine Abhängigkeit von der Konzentration zeigen, ist es notwendig, aufgrund des bekannten oder vermuteten Transportmechanismus Transportgleichungen aufzustellen, die dann konzentrationsunabhängige Transportparameter enthalten.

Ändert sich die luminale Konzentration, ist der arithmetische Mittelwert von Anfangs- und Endkonzentration eine ausreichende Näherung für den korrekten Mittelwert, vorausgesetzt, die Differenz der beiden Werte ist nicht zu groß.

11. Literaturverzeichnis

(1) ALTMANN, G. G. and ENESCO, M.
Cell number as a measure of distribution and removal of epithelial cells in the small intestine of growing and adult rats.
Amer.Anat. 121 319-336 (1967)

(2) AMBROMOVAGE, A. M., SHAH, U. and HOWARD, J. M.
Xylose and Inulin absorption.
Arch. Surg. 102 496-500 (1971)

(3) AMMON, H. V. and PHILLIPS, S. F.
Inhibition of ileal water absorption by intraluminal fatty acids.
J.clin.Invest. 53 205-210 (1974)

(4) ANNEGERS, J. G.
Intestinal absorption of amino acids in the dog.
Amer.J.Physiol. 216 1-4 (1969)

(5) ARABEHETY, J. T., DOLCINI, H. and CRAY, S. J.
Sympathetic influences on circulation of the gastric mucosa of the rat.
Amer.J.Physiol. 197 915-933 (1959)

(6) AROSKART, J. P. and BERG, C. P.
Effect of configuration and simultaneus feeding upon the gastrointestinal absorption of the amino acids.
Arch.Biochem. 98 286-291 (1962)

(7) ATKINSON, R.M., PARSONS, B.J. and SMYTH, D.H. The intestinal absorption of glucose. J.Physiol.(Lond.) 135 581-589 (1957)

(8) AZIZ, O., HERZER, R. und HARERICH, F.J. Methode zum Studium von Resorptionsvorgängen am Darm wacher Tiere. Naturwissenschaften 54 172-173 (1967)

(9) BARROWMAN, J. and ROBERTS, K. The role of the lymphatic system in the absorption of water from the intestine of the rat. Quart.J.exp.phys. 52 19-40 (1967)

(10) BATT, R.M. and PETERS, T.J. Absorption of galactose by the rat small intestine in vivo: Proximaldistal kinetic gradients and a new method to express absorption per enterocyte. Clin.sci. 50 499-509 (1976)

(11) BENSON, J.A., LEE, JR. P.R., SCHOLER, J.F., KIM, K.S. and BOLLMANN, J.L. Water absorption from the intestine via portal and lymphatic pathways. Amer.J.Physiol. 184 441-444 (1956)

(12) BEUBLER, E. und LEMBECK, F.
Methylxanthines and intestinal drug absorption. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path.Pharmak. 292 73-77 (1976)

(13) BLOOM, D., JACOBSON, E.E. and GROSSMANN, M.
Validation of dilution indicators in the stomach. Gastroenterology 52 205-210. (1967)

(14) BOLLMAN, J.L. CAIN, J.C., and CRINDLAY, J.H.
Techniques for the collection of lymph from the liver, small intestine, or thoracic duct of the rat. J.Lab.clin.Med. 33:1349-1352 (1948)

(15) BOLTON, J.E., MUNDAY, K.A., PARSONS, B.J. and YORK, B.G.
Effects of Angiotensin II on fluid transport transmural potential difference and blood flow by rat jejunum in vivo. J.Physiol. 253 411-428 (1975)

(16) BOND, J.H. and LEVITT, D.G.
Use of inert gases and carbon monoxid to study possible influence of counter current exchange on passive absorption from the small bowel. J.clin.Invest. 54 1259-1265 (1964)

(17) BOYNE, R., FELL, B.F. and ROBB, I.
The surface area of the intestinal mucosa in the lactating rat.
J.Physiol. 183 570-575 (1966)

(18) BRAYBROOKS, M.P., BARRY, B.W. and ABBS, E.T.
The effect of mucin on the biovailability of tetracycline from the gastrointestinal tract; in vivo, in vitro correlations.
J.Pharm.Pharmak. 27 508-515 (1975)

(19) BRONK, J.R., and PARSONS, D.S.
The polarographic determination of the respiration of the small intestine of the rat.
Biochim.biophys.acta 107 397-404 (1965)

(20) BURY, K.D. Mc CLURE, R.L. and WRIGHT, H.K.
Reversal of colonic net absorption to net secretion.
Arch.Surg. 108 854-857 (1974)

(21) BUSSJÄGER, L.J. and JOHNSON, L.R.
Evidence hormonal regulation of intestinal absorption by cholecystokinin.
Am.J.Physiol. 244 1276-1279 (1973)

(22) BUTTERWORTH, K.R. and PELLING, D.
Mesenteric venous blood sampling in vivo in the rat. J.Physiol. 232 60-62 (1973)

(23) BYNUM, T.E., JACOBSON, E.D. and JOHNSON, L.R.
Gastrin inhibition of intestinal absorption in dogs. Gastroenterology 61 858-862 (1971)

(24) CALDWELL, J.H., MARTIN, J.F., DUTTA, S. and GREENBERGER, N.J.
Intestinal absorption of ^{3}H-digoxin in the rat. Amer.J.Physiol. 217 1747-1751 (1969)

(25) CAMBELL, P.N. and DAVSON, H.
Absorption of 3-Methyl-glucose from the small intestine of the rat and the cat. Biochem.J. 43 426-429 (1948)

(26) CARLIER, H., BEZARD, J.
Electron microscope auto-radiographic study of intestinal absorption of decanoic and octanoic acids in the rat. J.cell. Biol. 65 383-397 (1975)

(27) CLARKE, A.M., MILLER, M. and SHIELDS, R.
Intestinal transport of sodium, potassium and water in the dog during sodium depletion.
Gastroenterology 52 846-858 (1967)

(28) CODE, C.F.
The semantics of the process of absorption.
Perspect.Biol.Med.3, 560-562 (1960)

(29) CODE, C.F., BASS, P. and Mc CLARY, G.B.
Resorption of water, sodium and potassium.
Amer.J.Physiol. 199 281-288 (1960)

(30) COHN, V.H. and SIEBER, S.
Studies on the mechanism of drug absorption by intestinal lymphatics.
Pharmacologist 12: 292 (1970)

(31) COPE, O., BLATT, H. and BALL, M.
Gastric secretion
III The absorption of heavy water from pouches of the body and antrum of the stomach of the dog.
J.clin.Invest. 22 111-115 (1943)

(32) CORI, C.F. The fate of sugar in the animal body. I. The rate of absorption of hexoses and pentoses from the intestinal tract. J.biol.chem. 66 691-715 (1925)

(33) CORNELL, R., WALKER, W.A. and ISSELBACHER, K.Y. Small intestinal absorption of horseradish peroxidase. Lab.Invest. 25 42-48 (1971)

(34) CRANE, R.K. Intestinal absorption of sugars. Physiol.Rev. 40 789-825 (1960)

(35) CROUTHAMEL, W.G., DIAMOND, L., DITTERT, L.W. and DOLUISIO, J.G. Drug absorption VII Influence of mesenteric blood flow on intestinal drug absorption in dogs. J.pharm.sci. 64 664-671 (1975)

(36) CSAKY, T.Z. and HO, P.M. Effect of mucosal potassium on the intestinal glucose transport. Pflügers Arch. 291 63-68 (1966)

(37) DEBNAM, E.S. and LEVIN, R.J.
An experimental method of identifying and quantifying the active transfer electrogenic component from the diffusive component during sugar absorption measured in vivo.
J. Physiol. 246 181-196 (1975)

(38) De MARCO, T.J. and LEVINE, R.R.
Role of the lymphatics in the intestinal absorption and distribution of drugs.
J.Pharmac.exp.Ther. 169 132-151 (1969)

(39) DENNHART, R. und HABERICH, F.J.
Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm.
Z.ges.exp.Med. 156 151-156 (1971)

(40) DENT, C.E. and SCHILLING, J.A.
Studies on the absorption of proteins: the amino acid pattern in the portal blood.
Biochem.J. 44 318-332 (1949)

(41) DIAMOND, L., DOLUISIO, J.T. and CROUTHAMEL, W.G.
Physiological factors affecting intestinal drug absorption.
Europ.J.Pharmac. 11 109-114 (1970)

(42) DOBSON, A., SELLERS, A.F. and GATEWOOD, V.
Dependence of Cr-EDTA absorption from the rumen on luminal osmotic pressure. Amer.J.Physiol. 231 1595-1100 (1976)

(43) DOLUISIO, J.T., BILLUPS, N.F., DITTERT, L.W., SUGITA, E.G. and SWINTOSKY, J.V.
An in situ rat gut technique yielding realistic absorption rates. J.pharm.sci. 58 1196-1200 (1969)

(44) DOLUISIO, J.T., CROUTHAMEL, W.G., TAN, G.H., SWINTOSKY J.V. and DITTERT, L.W.
Drug absorption. III. Effect of membrane storage on the kinetics of drug absorption. J.Pharm.Sci. 59 72-76 (1970)

(45) DOLUISIO, J.T., TAN, G.H., BILLUPS, N.F. and DIAMOND, L.
Drug absorption effect of fasting on intestinal drug absorption. J.Pharmac.Sci 58, 1200-1202 (1969)

(46) DONALDSON , R. and BARRERAS, R.
Intestinal absorption of trace quantities of chromium. J.Lab.clin.Med. 68 484-493 (1966)

(47) DOST, F.H.
Ein neues Verfahren zur Ermittlung des Umsatzes von Stoffen exogener und endogener Herkunft im Blut ohne Kenntnis der Distribution.
Antibiotica Chemother 12 : 149-158 (1964)

(48) DOST, F.H.
Grundlagen der Pharmakokinetik
(2.Aufl.) Thieme, Stuttgart. (1968)

(49) DOWLING, R.H. and BOOTH, C.C.
Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat.
Clin.Sci. 32 138-149 (1967)

(50) DOWNES, A.M. and Mc DONALD, I.W.
The chromium-51 complex of ethylendiamine tetraacetic acid (EDTA) as a soluble rumen marker.
Brit.J.Nutr. 18 153-162 (1964)

(51) DUTHIE, H.L.
Methods for studies of intestinal absorption in man.
Brit.J.Nutr. 18 153-162 (1964)

(52) ELWIN, C.E. and ANDERSON, S.
Relation between stimulatory effect on gastric acid secretion and antral absorption of chemical compounds.
Scand.J.Gastroenterology 7 247-255 (1972)

(53) ENQUIST, I.F. GOLDING, M.R. AIELLE, G.G. FIERST, S.M. and SOLOMON.
The effect of portal hypertension on intestinal absorption.
Surg.Gynec.Obstet. 120 87-91 (1965)

(54) ESPOSITO, G.
Intestinal absorption of sugars in semistarved rats.
Proc.Soc.exp.Biol. 125 452-455 (1967)

(55) ESPOSITO, G., FAELLI, A. and CAPRARO, V.
The extracellular space of rat intestine in vivo.
Pflügers Arch. 331 70-76 (1972)

(56) ESPOSITO, G., FAELLI, A. and CAPRARO, V.
Sugar and electrolyte absorption in the rat intestine perfused in vivo.
Pflügers Arch. 340 335-348 (1973)

(57) FABRI, P.J.
SCOTT, B.C. and
NELSON, E.W.

An in vivo preparation (Thiry-Vella-fistula) suitable for the measurement of intestinal absorption in the guinea pig.
Lab.Anim.Sci. 27 687-689 (1977)

(58) FAELLI, A.G.,
ESPOSITO, G. and
CAPRARO, V.

Energy-rich phosphats and transintestinal transport in rat intestine incubated in vitro at different temperatures.
Biochim.biophys.acta 455 759-766 (1976)

(59) FELDMANN, S.,
SALVINO, M. and
GIBALDI, M.

Physiologic surface-active agents and drug absorption effect of sodium desoxy-cholate on phenol red absorption in rat.
J.Pharm. Sci. 59 705-707 (1970)

(60) FIESE, G. and
PERRIN, J.H.

Further investigations into the absorption of dextro-methorphan from the rat's stomach.
J.Pharm. Sci. 58 599-609 (1969)

(61) FISHER, R.B. and GARDNER, M.L.G. Dependence of intestinal glucose absorption on sodium, studied with a new arterial infusion technique. J.Physiol., Lond. 241 236-260 (1974)

(62) FISHER, R.B. and PARSONS, D.S. The gradient of mucosal surface area in the small intestine of the rat. J.Anat. (Lond.) 84 272-282 (1950)

(63) FISHER, R.B. and PARSONS, D.S. Glucose movements across the wall of the rat small intestine. J.Physiol.(Lond.) 119 210-223 (1953)

(64) FORDTRAN, Y.S. Marker perfusion techniques for measuring intestinal absorption in man. Gastroenterology 51 1089-1093 (1966)

(65) FORRESTER, J.M. The number of villi in rat's jejunum and ileum: effect of normal growth partial enterectomy and tube feeding. J.Anat 111 283-291 (1972)

(66) FORTH, W., RUMMEL, W., BALDAUF, J. und ANDERS, H.

Wasser und Elektrolytbewegung an Dünn- und Dickdarm unter dem Einfluß von Laxantien, ein Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus. Naunyn-Schmiedeberg's-Arch. 254 18-32 (1966)

(67) FORTH, W., FURUKAWA, E., LEOPOLD, G. and RUMMEL, W.

Vergleichende Untersuchungen über die Resorption ^{3}H-markierter Herzglykoside. In: Radiosotope in Pharmakokinetik und klinischer Biochemie p. 123-128, Hoffmann G. & Ladner, H.A., (eds). Sechste Jahrestagung der Gesellschaft für Nuclearmedizin in Wiesbaden 26.-28.September 1968 Schattauer, Stuttgart.

(68) FORTH, W., FURUKAWA, E., RUMMEL, W. und ANDERS, H.

Die Bestimmung der intestinalen Resorption von Herzglykosiden durch Messung der ^{3}H-markierten Glykoside im Portalvenenblut und in der Darmlymphe bei Katzen. Naunyn-Schmiedeberg's-Arch. 264 406-419 (1969)

(69) FÖRSTER, H. and HOOS, I. — The excretion of sodium during the active absorption of glucose from the perfused small intestine of rats. Hoppe-Seylers Z.physiol. Chem. 353 88-94 (1972)

(70) FÖRSTER, H. und MENZEL, B. — Untersuchung der intestinalen Glukoseresorption bei künstlich erhöhter Blutglukosekonzentration. Z.Ernährungsw. 11 10-23 (1972)

(71) FÖRSTER, H., MEYER, E. und ZIEGE, M. — The intestinal absorption of glucose with the simultaneus determination of the arterioportal glucose concentration difference. Rev.Europ.Etudes clin. et biol. 17 958-964 (1972)

(72) FÖRSTER, H. und ZIEGE, M. — Zur intestinalen Resorption von Rutosiden. Fortschr.Med. 89 672-675 (1971)

(73) FÖRSTER, H., ERDLENBRUCH, W. und MEHNERT, H. — Untersuchungen über die Beeinflussung der Glukoseresorption durch verschiedene H^+-Konzentration. Z.ges.exp.Med. 144 14-23 (1967)

(74) FRENCH, A.B., BROWEN, I.F., GOOD, C.J. and Mc LEOD, G.
Comparison of phenol red and polyethylenglycol as nonabsorbable markers for the study of intestinal absorption in humans.
Amer.J.dig.Dis. 13 558-564 (1968)

(75) FULLERTON, P.M. and PARSONS, D.S.
The absorption of sugars and water from rat intestine in vivo.
Quart.J.exp.Physiol. 56 387-397 (1956)

(76) GALLO-TORRES, H.E., and MILLER, O.N.
A modified Bollman's technique for cannulation of the rat's thoracic duct: Lymph flow standardization.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 130 552-555 (1969)

(77) GALLUSER, M., POUSSE, A., FERARD, G. et GRENIER, J.F.
Mise au point d'une technique d'etude de L'absorption intestinale des monosacharides chez le rat in vivo.
Biomedicine 24 127-132 (1978)

(78) GARDNER, M.L.G.
The absorptive viability of isolated intestine prepared from dead animals.
Quart.J.exp.Physiol. 63 93-95 (1978)

(79) GIBALDI, M. and PERRIER, D. Pharmacokinetics. Dekker, New York. (1975)

(80) GIBSON, Q.H. and WISEMAN, G. Selective absorption of stereo-isomers of amino-acids from loops of the small intestine of the rat. Biochem.J. 48 426-429 (1951)

(81) GITS, J. and GERBER, G.B. Absorption of sodium ions from the rat intestine in vivo and from a perfused isolated preparation. Biophysics 10 39 - 43 (1973)

(82) GOLDBERG, M. and FINE, J. Traumatic shock. XI. Intestinal absorption in hemorrhagic shock. J.clin.Invent. 24 445-450 (1945)

(83) GORDON, H.A. and BRUCKNER-KARDOSS Effect of normal mikrobial flora on intestinal surface area. Amer.J.Physiol 201 175-178 (1961)

(84) GOTO, S., TAKA-MATSU, R., SHIBAO, M. and IGUCHI, S.
Effect of combination of pharmaceuticals on gastro-intestinal absorption I. Combination of coffein with a few absorbale drugs.
Chem.Pharm.Bull. 16 332-337 (1971)

(85) GOTO, S., TSU-ZUKI, O. and IGUCHI, S.
Effect of combination of pharmaceuticals on gastro-intestinal absorption. Combination of Aminopyrin and Barbital.
Chem.Pharm.Bull. 19 944-953 (1971)

(86) GREENBERGER, N.J., Mc DERMOTT, R.D., MARTIN, J.F. and DUTTA, S.
Intestinal absorption of six tritiumlabeled digitalis glycosides in rats and guinea pigs.
J.Pharmacol. exp.Ther. 167 265-269 (1969)

(87) GROSS, P.
Oberflächenbestimmungen am Dünndarm von Ratten.
Inaugural-Dissertation (1973)
Med.Fak. der Universität des Saarlandes Homburg/Saar

(88) HAAS, A.
Direkte Bestimmung der Resorption und Untersuchung des metabolischen Abbaus im Dünndarm von ^{3}H-Digitoxin und ^{3}H-Strophantin bei Meerschweinchen.
Inaugural-Dissertation (1971) Inst.f.Pharmak. Universität Kiel.

(89) HABERICH, F.J., HERZER, R. und OHM, U.W.
Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm.
Z.ges.exp.Med. 150 229-238 (1969)

(90) HABERICH, F.J., HERZER, R. und DENNHARDT, R.
Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm.
Z.ges.exp.Med. 148 223-237 (1968)

(91) HÄNNINEN, O.
A note on the Fisher Parsons surface area formula in the light of mucosal fresh and dry weights of rat small intestine.
Scand.J. Gastroenterology 3 110-111 (1968)

(92) HAMILTON, J.D., DAWSON, A.M. and WEBB, J.P.W.
Observations upon small gut mucosal p-CO_2 and p-O_2 in anesthetized dogs.
Gastroenterology 55 52-60 (1968)

(93) HAMPRECHT, B., ROSCHER, R., WALTINGER, G. and NÜSSLER, C.
Influence of bile acids on the activity of rat liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. 2.Effect of cholic acid in lymph fistula rats. Eur.J.Biochem. 18 15-19 (1971)

(94) HAYTON, W.L. and LEVY, G.
Effect of complex formation on drug absorption XIII. Effect of constant concentrations of N,N-Dipropylpropionamide an prednisolon absorption from the rat small intestine. J.Pharm.Sci. 61 367-371 (1972)

(95) HELLER, M.D. and KERN, F.
Absorption of lactic acid from an isolated intestinal segment in the intact rat. Proc.soc.exp.Biol.Med. 127 1103-1106 (1968)

(96) HERZER, R., MERKER, H.J., DENNHARDT, R. and HABERICH, F.J.
Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm. Z.ges.exp.Med. 152 8-19 (1970)

(97) HERZER, R., MERKER, H.J. und HABERICH, F.J.
Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm. Z.ges.exp.Med. 150 239-250 (1969)

(98) HINDLE, W. and CODE, C.F. — Some differences between duodenal and ileal absorption. Amer.J.Physiol 203 215-220 (1962)

(99) HOGBEN, A., SHANKER, L.S., TOCCO, D.J. and BRODIE, B.B. — Of the mechanism of intestinal absorption of drugs. J.Pharmac 125 275-282 (1959)

(100) HORVATH, L. and WIX. G. — Hormonal influences on glucose absorption from the intestine. Acta physiol. hung. 2 435-443 (1951)

(101) HOUSTON, J.B., UPSHALL, D.G. and BRIDGES, J.W. — A re-evaluation of the importance of partitition coefficients in the gastrointestinal absorption of nutrients. J.Pharmac 189 244-254 (1974)

(102) HROMADKOVA, V. and SKALA, I. — Factors influencing the assessment of size of the mucosal surface and length of the small intestine in rats. Digestion 1 149-158 (1969)

(103) HUBEL, K.A.
Effect of luminal chloride concentration on bicarbonate secretion in rat ileum.
Amer.J.Physiol 217 40-45 (1960)

(104) HUBEL, K.A.
Effect of luminal sodium concentration on bicarbonate absorption in rat jejunum.
J.Clin.Invest. 52 3172-3179 (1973)

(105) HUIDOBRO, F., VALDES, R. and DAVILA, S.
Influence of the anatomic nervous system on the intestinal absorption of a hypertonic solution of glucose.
J.Pharmac. 92 336-344 (1948)

(106) HWANG, S.W. and SCHANKER, L.S.
Absorption of organic arsenical compounds from the rat small intestine.
Xenobiotica 3 351-355 (1973)

(107) HWANG, S.W. and SCHANKER, L.S.
Absorption of carbonyl from the lung and small intestine of the rat.
Environmental Res. 7 206-211 (1974)

(108) HYDEN, S..
The recovery of polyethylenglycol after passage through the digestive tract.
Roy.Agric.Coll.Sweden 22 411-424 (1955)

(109) HYUN. S.A., VAHOUNY, G.V. and TREADWELL, C.
Portal absorption of fatty acids in lymph- and portal vein-cannulated rats.
Biochem.Phys.Acta 137 296-299 (1967)

(110) ICHIBAGASE, H., IMAMURA, Y., KINOSHITA, A. and JOJIMA, S.
Effects of simultaneous administration of drugs on absorption and excretion of sodium cyclamat.
Chem.Pharm.Bull. 20 947-952 (1952)

(111) IVEY, K.Y. and SCHEDL, H.P.
Gastric nonabsorbable indicators for studies in man.
Gastroenterology 59 234-239 (1970)

(112) JACOBS, F.A.
Continuous radioactivity monitoring of perfusion in the small intestine of the intact animal.
Adv.Tracer Methology 4 255-272 (1968)

(113) JACOBS, F.A. and LUPER, M.
Intestinal absorption by perfusion in situ.
J.appl.Phys. 11 136-138 (1957)

(114) JAKOBSON, E. D., BONDY, D. C., BROITMAN, S. A. and FORDTRAN, J. S.
Validity of Polyethylenglycol in estimating intestinal water volume.
Gastroenterology 44 761-767 (1963)

(115) JODAL, M., HALLBÄCK, D., SVANVIK, J. and LUNDGREN, O.
A method for the continuous study of net water transport in the felline small bowel.
Acta physiol.scand 95 441-447 (1975)

(116) KAKEMI, K., ARITA, T. and HORI, R.
Absorption and excretion of drugs. Absorption of barbituric acid derivates from rat stomach.
Chem.Pharm.Bull 15 1534-1539 (1967)

(117) KAKEMI, K., ARITA, T., HORI, R. KONISHI, R. and NISHIMURA, K.
Absorption and excretion of drugs. The correlation between the absorption of barbituric acid derivates from the rat small intestine and their binding to the mucosa.
Chem.Pharm.Bull 17 248-254 (1969)

(118) KAKEMI, K., ARITA, T. and MURANISHI, S.
Absorption and excretion of drugs. On the mechanism of rectal absorption of sulfonamides.
Chem. Pharm.Bull 13 861-869 (1965)

(119) KAKEMI, K., SEZAKI, H., KONISHI, R., KIMURA, T. and MURAKAMI, M.
Effect of bile salts on the gastrointestinal absorption of drugs.
Chem.Pharm.Bull 18 275-280 (1970)

(120) KAKEMI, K., SEZAKI, H., KONISHI, R., KIMURA, T. and OKITA, A.
Effect of bile salts on the gastrointestinal absorption of drugs. II. Mechanism of enhancement of the intestinal absorption of sulfoguanidin by bile salts.
Chem.Pharm.Bull. 18 1034-1039 (1970)

(121) KAKEMI, K., SEZAKI, H., MURANISHI, S. and MATSU, H.
Absorption and excretion of drugs. Effect of surface-active agents on rectal absorption of sulfisoxazol from oily base.
Chem.Pharm.Bull 15 172-178 (1967)

(122) KAKEMI, K., SEZAKI, H., MURANISHI, S., OGATHA, H. and ISEMURA, S.
Mechanism of intestinal absorption of drugs from oil in water emulsions I.
Chem.Pharm.Bull. 20 708-714 (1972)

(123) KAKEMI, K., SEZAKI, H., MURANISHI, S. and YANO, A.
Mechanism of drug absorption from micellar solution. I Absorption of solubilized vitamine-A from the rat intestine.
Chem.Pharm.Bull. 18 1563-1568 (1970)

(124) KAKEMI, K., SEZAKI, H., OGATA, H. and NADAI, T.
Absorption and excretion of drugs. Effect of Ca^{++} on the absorption of tetracycline from the small intestine.
Chem.Pharm.Bull. 16 2200-2205 (1968)

(125) KAMEDA, H., ABEL, T., NASRALLAH, S. and IBER, F.L.
Functional and histological injury intestinal mucosa produced by hypertonicity.
Amer.J.Physiol. 214 1090-1095 (1968)

(126) KANEDA, A., NISHIMURA, K., MURANISHI, S. and SEZAKI, H.
Mechanism of drug absorption from micellar solution. Effect of polysorbate 80 on the absorption of micelle-free drugs.
Chem.Pharm.Bull. 22 523-528 (1974)

(127) KATO, R., TAKANAKO, A. and ONODA, K. Effect of syrup on the absorption of drugs from gastrointestinal tract. Jap.J.Pharmac. 19 331-342 (1969)

(128) KEDEM, O., and KATCHALSKY, A. Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes. Biochim.biophys.Acta 27 229-246 (1958)

(129) KIMURA, T., SEZAKI, H. and KAKEMI, K. Effect of bile salts on the gastrointestinal absorption of drugs. IV Site of intestinal absorption of sodium, taurocholate and its consequence on drug absorption in the rat. Chem.Pharm.Bull. 20 1656-1662 (1972)

(130) KINTER, W.B., and SILSON, T.H. Autoradiographic study of sugar and amino acid absorption by everted sacs of hamster intestine. J.cell.Biol. 25 19-39 (1965)

(131) KITAZAWA, S. and ITO, H.
Effect of glucose on drug absorption from the small intestine.
4.th Symp.on drug metabolism and action.
Sept. 21-22 (1972)

(132) KITAZAWA, S., ITO, H. and SEZAKI, H.
Transmucosal fluid movement and its effect on drug absorption.
Chem.Pharm.Bull. 23 1856-1865 (1975)

(133) KITAZAWA, S. and JOHNO, I.
Transmucosal fluid movement and intestinal drug absorption in Alloxan diabetic rats.
Chem.Pharm.Bull. 24 2832-2840 (1976)

(134) KIYASU, J., KATZ, J. and CHAIKOFF, L.
Nature of the compounds recovered in portal plasma after enteral administration of ^{14}C-glucose.
Biochem.Biophys.Acta 21 286-290 (1956)

(135) KNOLL, K.R., PARKE, R.P. and SWARTZ, H.A.
A note on perfusion with labeled compounds to determine intestinal absorption.
J.Pharm.Parmac. 18 540-542 (1966)

(136) KOJIMA, S., SMITH, R.B., CROUTHAMEL, W.G. and DOLUISIO, J.T.
Drug absorption IV: Water flux and drug absorption in situ rat gut preparation.
J.Pharm.Sci. 61 1061-1064 (1972)

(137) KOJIMA, S. and TANAKA, R.
Factors influencing absorption and excretion of drugs III: Effect of fasting on absorption and excretion of sodium salicylate and aspirin on rabbits.
Chem.Pharm.Bull. 22 2270-2275 (1974)

(138) KOIZUMI, T., ARITA, T. and KAKEMI, K.
Absorption and excretion of drugs. Some pharmacokinetic aspects of absorption and excretion of sulfonamides.
Chem.Pharm.Bull. 12 421-427 (1964)

(139) KOTANI, M., YAMASHITA, A., RAI, F., SEIKI, K., MIAMOTO, M., MATSUNAGE, N., OKADA, K. and HORI, I.
Absorption from intestinal lumen into blood and lymph of DNA and DNA-degradation products from ^{3}H-Tymidine labeled lymphocytes.
Jap.Circ.J. 31 1745 1750 (1967)

(140) KOYSOOKO, R. and LEVY, G. Effect of ethanol on intestinal absorption of theophylline. J.Pharm.Sci. 63 829-834 (1974)

(141) KUNZE, H., BLINNE, K. und VOGT, W. Intestinal absorption of a monoquaternary drug ^{14}C-Neostigmin. Naunyn Schmiedeberg's Arch. 270 1961-1968 (1971)

(142) LAMBERT, R. Surgery of the digestive system in the rat. Thomas Publishers, Pringfield III. (1965)

(143) LANMAN, R.C., STREMSTERFER, C.E. and SCHANKER, L.S. Absorption of organic anions from the rat small intestine. Xenobiotica 1 613-619 (1971)

(144) LATHE, G.H. The effect of the concentration of different substances in the intestinal contents on their absorption from the small intestine. Rev.Can.Biol. 2 134-142 (1943)

(145) LEE, H.-J., and EILSON, I.B. Enzymic parameters: measurement of V and K_m. Viochim.Biophys.Acta 242 519-522 (1971)

(146) LEE, J.S. Effects of pressures on water absorption and secretion in rat jejunum. Amer.J.Physiol. 224 1338-1344 (1973)

(147) LEESE, H.J. Glucose accumulation by rat small intestine during absorption in vivo. Nature 251 512-513 (1974)

(148) LEMBECK, F., LEWING, K.Fr. und WINNE, D. Resorption und Stoffwechsel von ^{14}C-5-Hydroxytryptamin im Dünndarm. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 247 100-109 (1964)

(149) LEVIN, R.J. Techniques, terminology and paramenters in intestinal absorption. Brit.med.Bull. 23 209-212 (1967)

(150) LEVINE, R.R. Intestinal absorption. Topics in medicinal Chemistry 4 27-95 (1971)

(151) LEVINSON, K.A. and SCHEDL, H.P. Absorption of sodium, chloride, water and simple sugars in the rat small intestine. Amer.J.Physiol. 211 939-942 (1966)

(152) LEVITT, D.G., HAKIM, A. and LIFSON, N.
Evaluation of components of transport of sugars by dog jejunum in vivo.
Amer.J.Physiol. 217 777-783 (1969)

(153) LEVY, G. and REUNING, R.H.
Effect of complex formation on drug absorption. Complex of salicylic acid with absorbable and nonabsorbable compounds.
J.Pharm.Sci. 53 1471-1475 (1964)

(154) LICHTENSTEIN, B.
Der Einfluß der Durchblutung auf die enterale Resorption von 3-O-Methylglucose aus dem Jejunum der Ratte.
Inaugural Dissertation Pharmak.Institut Uni Tübingen (1973)

(155) LICHTENSTEIN, B. und WINNE, D.
The influence of blood flow on the phlorizine-insensitive and sensitive galactose absorption in rat jejunum.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 282 195-212 (1973)

(156) LIFTSCHITZ, M.D., GARCIA, J.A. and CARLEY L.E.
Effect of passive water absorption on transepithelial movement of extracellular solutes in rat intestine.
Kidney Internat. 4 362-368 (1973)

(157) LOEHRY, C.A., CROFT, D.N., SINGH, A.K. and CREMER, P.
Cell turnover in the small intestinal mucosa: an appraisal of cell loss.
Gut. 10 13-16 (1969)

(158) LOO, J.C.K. and RIEGELMAN, S.
New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs.
J.pharm.sci. 57 918-928 (1968)

(159) LORENZ-MEYER, H., KÖHN, R. und RIECKEN, E.D.
Vergleich verschiedener morphometrischer Methoden zur Erfassung der Schleimhautoberfläche des Rattendünndarms und deren Beziehung zur Funktion.
Histochemistry 49 123-129 (1976)

(160) LORIA, R.M., KAYNE, H.L., KIBRICK, S. and BROITMAN, S.A.
Measurement of intestinal absorption in mice by a double-labeled radioisotope perfusion technique.
Lab.animal Sci. 26 603-606 (1976)

(161) LOVE, A.H.G., ROHDE, J.E., ABRAMS, M.E. and VEALL, N.
The measurement of bidirec - tional sodium fluxes across the intestinal wall in man using whole gut perfusion.
Clin.Sci. 44 267-278 (1973)

(162) Mc GREGOR, I.L. and MEYER, J.H.
Nonabsorbable indicators. The effect of protein on phenol red and polyethylen glycol determination.
Amer.J.dig.Dis. 19 361-365 (1974)

(163) MADDREY, W.C., SEREBRO, H.A. and IBER, F.L.
Validation and comparison of non absorbed markers intestinal studies.
Clin.Research. 14 302 (1966)

(164) MADDREY, W.C., SEREBRO, H.A., MARCUS, H. and IBER, F.L.
Recovery, reproducibility and usefulness of polyethylenglucol, iodine-labeled rose bengal, sulfobromophtalein and indocyanine green as nonab-sorbable markers.
Gut 8 168-171 (1967)

(165) MALIMAN, D. and JORDAN, K.
The effect of sline and hypertonic dextran infusion on canine ileal salt and water absorption and regional blood flow.
J.Physiol. 252 97-113 (1975)

(166) MALIK, S.N., CANAHAM, D.H. and GOUDA, N.W.
Effect of surfactants on absorption through membranes III. Effects of Dioctyl sodium sulfosuccinate poloxalene on absorption of a poorly absorbable drug, phenolsulfonphtalein in rats.
J.Pharm.Sci. 64 987-990 (1975)

(167) MARSH, M.N. and SWIFT, J.A.
A study of the small intestinal mucosa using the scanning electron microscope.
Gut 10 940-949 (1969)

(168) MATTHEWS, and SMYTH, D.H.
The intestinal absorption of aminoacid enantiomorphs.
J.Physiol. 126 96-100 (1954)

(169) MEHNERT, H. und FÖRSTER, H.
Die Prüfung der Resorption von Glukose, Fruktose und Sorbit mit einer neuen Methodik.
Klinische Wochenschrift 39 596-597 (1961)

(170) MENGE, H., BLOCH, R., SCHAUMLÖFFEL, E. und RIECKEN, E.O.
Transportstudien morphologische, morphometrische und histochemische Untersuchungen zum Verhalten der Dünndarmschleimhaut im operativ ausgeschalteten Jejunalabschnitt der Ratte. Z.ges.exp.Med. 153 74-90 (1970)

(171) MENGE, H., ROBINSON, J.W.L. and MIRKOVITCH, V.
Morphometric studies on the development of intestinal mucosal atrophy. Biol.Gastroenterol. (Paris) 8 339-343 (1973

(172) MILLER, D.L.
Rat small intestine: Development composition and effects of perfusion. J.Amer.dig.Dis. 16 247-254 (1971)

(173) MILLER, D.L. and SCHEDL, H.P.
Total recovery studies of nonabsorbable indicators in the rat small intestine. Gastroenterology 58 40-46 (1970)

(174) MILLER, D.L. and SCHEDL, H.P.
Distribution of nonabsorbable indicators in the rat intestinal lumen. Gastroenterology 60 768 (1971)

(175) MILLER, D.L. and SCHEDL, H.P. Nonabsorbable indicators: A comparison of phenol red and inulin-^{14}C and effects of perfusion technique. Gastroenterology 62 48-55 (1972)

(176) MIRKOVITCH, V., MENGE, H., and ROBINSON, J.W.L. The effect of intraluminal hydrostatic pressure on intestinal absorption in vivo. Experientia 30 912-913 (1974)

(177) MIRKOTITCH, V., ROBINSON, J.W.L., MENGE, H. and COBO, F. The consequences of ischämia after mechanical obstruction of the dog ileum. Res.exp.Med. 168 44-45 (1976)

(178) MODIGLIANI, R. and RAMBAUD, Y.C. The method of intraluminal perfusion of the human small intestine. Digestion 9 176-192 (1973)

(179) MOODY, F.G. Gastric blood flow and acid secretion during direct intraarterial histamine administration. Gastroeneterology 52 216-224 (1967)

(180) MOODY, F.G. and DURBIN, R.P.
Effects of glycin and other instillates on concentration of gastric acid.
Amer.J.Physiol. 209 122-126 (1965)

(181) MÜLLER, G.
Über den autoradiographischen Nachweis von C-14-Galactose und H-3-3-O-Methyl-Glucose im Rattendarm.
Acta Histochem.(Jena) 19 97-103 (1964)

(182) NAYAK, R.K. and BENET, L.Z.
Use of the unanesthetized rhesus monkeys as a model for studying the gastrointestinal absorption of drugs.
J.Pharmacokin.Biopharm. 2 417-431

(183) NEAME, K.D. and WISEMAN, G.
The transamination of glutamic and aspartic acids during absorption by the small intestine of the dog in vivo.
J.Physiol. 135 442-450 (1957)

(184) NELL, G., OVERHOFF, H., FORTH, W. and RUMMEL, W.
The influence of water gradients and oxyphenisation on the net transfer of sodium and water in the rat colon.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 277 363-372 (1973)

(185) NELL, G., OVERHOFF, H., FORTH, W., KULENKAMPF, H., SPECHT, W. and RUMMEL, W.
Influx and efflux of sodium in jejunal and colonic segments of rats under the influence of oxyphenisatin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 277 53-60 (1973)

(186) NELSON, R.A. and BEAGIE, R.J.
Relationship between sodium and glucose transport in canine jejunum.
Amer.J.Physiol. 208 375-379 (1965)

(187) NELSON, R.A. and BEARGIE, R.J.
Effect of reduced arterial pressure and flow on intestinal function.
Surg.Gyn.Obstet. 120 1221-1224 (1965)

(188) NISSIM, J.A.
The study and assey of substances affecting intestinal absorption in the mouse.
Brit.J.Pharmac 24 205-209 (1965)

(189) NOGAMI, H., HANANO, M. and ARUGA, M.
Studies on absorption and excretion of drugs VI. Effects of cations and 2,4-Dinitrophenol on the transport of sulfonamides through the small intestine of rat.
Chem.Pharm.Bull. 14 166-173 (1966)

(190) NOGAMI, H., HANANO, M. and YAMADA, H.
Studies on absorption and excretion of drugs. Relation between chemical structure and absorption rate. Effects of the number and position of OH-groups on the intestinal absorption rate of benzoyl derivates.
Chem.Pharm.Bull. 16 389-395 (1968)

(191) NORTHUP, D.W. and VAN LIERE, E.J.
The effect of anoxia on the absorption of glucose and of glycine from the small intestine.
Amer.J.Physiol. 134 288-291 (1941)

(192) NOTARI, R.E.
Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (2.edn.) Dekker, New York. (1975)

(193) NOYAN, A.
Water absorption from the intestine via portal and lymphatic pathways in rats.
Biol.Med. 117 317-320 (1964)

(194) OCHSENFAHRT, H. The mucosal-serosal transfer of drugs in the rat jejunum with and without blood flow. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 270 Suppl.: R 102 (1971 b)

(195) OCHSENFAHRT, H. Untersuchungen zur Resorption von Arzneimitteln aus der isolierten, vaskulär perfundierten Jejunumschlinge der Ratte mit und ohne Durchblutung am Beispiel einiger organischer Substanzen. Habilitationsschrift, Fachbereich Theoretische Medizin, Eberhard Karls-Universität Tübingen. (1973)

(196) OCHSENFAHRT, H., WINNE, D., SEWING, K.F. und LEMBECK, F. Die Auscheidung von Tritium-Wasser in das Jejunum der Ratte unter dem Einfluß von 5-Hydroxytryptamin und Noradrenalin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 254 461-469 (1966)

(197) OCHSENFAHRT, H. und WINNE, D. Der Einfluß der Durchblutung bei der Resorption von Arzneimitteln aus dem Jejunum der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 264 55-75 (1969)

(198) OCHSENFAHRT, H. und WINNE, D. Der Einfluß des Wassernetto-fluxes auf die Resorption von Arzneimitteln. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 266 414 (1977)

(199) OCHSENFAHRT, H. und WINNE, D. The contribution of solvent drag to the intestinal absorption of triated water and urea from the Jejunum of the rat. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 279 133-152 (1973)

(200) OCHSENFAHRT, H. und WINNE, D. The contribution of solvent drag to the intestinal absorption of the basic drugs amidopyrine and anti-pyrin from the jejunum of the rat. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 281 175-196 (1974)

(201) OCHSENFAHRT, H. und WINNE, D. The contribution of solvent drag to the intestinal absorption of the acidic drugs, benzoic acid, salicilic acid from the jejunum of the rat. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 281 197-217 (1974)

(202) OGATA, H., KAKEMI, K., FURUYA, A., FUJII, M., MURANISHI, S. and SEZAKI, H.
Mechanism of the intestinal absorption of drugs from oil in water emulsion V. Enhanced absorption of methyl orange adsorbed at oil/water inter in emulsions.
Chem.Pharm.Bull. 23 716-724 (1975)

(203) OGATA, H., KAKEMI, K., MURANISHI, S. and SEZAKI, H.
Mechanism of the intestinal absorption of drugs from oil in water emulsions IV. Absorption from emulsions containing the higher concentration of emulsifier.
Chem.Pharm.Bull. 23 707-715 (1975)

(204) OLIVER, G.G., COOKSEY, J., WITTE, C. and WITTE, M.
Absorption and transport of digitoxin in the dog.
Cire.Res. 29 419-423 (1971)

(205) ORR, J.M. and BENET, L.Z.
The effect of fasting on the rate of intestinal drug absorption in rats: preliminery studies.
Amer.J.dig.Dis. 20 858-865 (1975)

(206) PALS, D.T. and STEGGERDA, F.R.
Relation of intraintestinal carbondioxide to intestinal blood flow.
Amer.J.Physiol. 210 893-896 (1966)

(207) PARSONS, D.S. — Methods for investigation of intestinal absorption. In: Code, C.F. (ed.) X: Handbook of Physiology, Sect. 6: Alimentary Canal Vol. III Intestinal Absorption, p.1177-1216. American Physiology Society, Washinton D.C. (1968)

(208) PASSI, R.B. and LANSING, A.M. — Experimental intestinal malabsorption produced by vascular insufficiency. Can.J.Surg. 7 332 (1964)

(209) PEARSON, J.W. — Continuous perfusion and absorption in the jejunum of the dog. J.appl.Physiol. 13 313-316 (1958)

(210) PELZMANN, K.S. und HAVEMEYER, R.N. — Portal vein blood sampling in intestinal drug absorption studies. J.Pharm.Sci. 60 313 (1971)

(211) PENZES, L., SIMON, G.Y. and Winter, M. — Autoradiography of intestinal absorption of sulphur-labeled Methionin in senescence. Exp.Gerontology 3 321-325 (1968)

(212) PENZES, L. and SKALA, I.
Changes in the mucosal surface area of the small gut of rats of different ages.
J.Anat. 124 217-222 (1977)

(213) PERMEZEL, N.C. and EBLING, D.D.A.
The length and mucosal surface area of the small and large gut in young rats.
J.Anat. 108 295-296 (1971)

(214) PETERS, T.J. and Mc MAHON, M.T.
The absorption of glycin and glycinoligopeptides by the rat.
Clin.Sci. 39 811-821 (1970)

(215) PFLEGER, K.
Methods for the investigation of absorption in animals.
In: Forth, W., Rummel W. (Eds.): Pharmacology of intestinal absorption: Gastrointestinal Absorption of Drugs, Vol. II. p 797-817. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Pergamon Press, Oxford, 1975

(216) PHILIPS, S.F. and CODE, C.F.
Sorption of potassium in the small and the large intestine.
Amer.J.Physiol. 211 607-613 (1966)

(217) PHILLIPS, W., SCHULZ, J.R. and STAFFORD, W.W.
Effects of colestipol hydrochloride on drug. Absorption in the rat I. Aspirin, L-Thyroxine, phenobarbital, cortison and sulfadiazine.
J.Pharm.Sci. 63 1097-1103 (1974)

(218) POWELL, D.W. and MALAWER, S.J.
Relationship between water and solute transport from isosmotic solutions by rat intestine in vivo.
Amer.J.Physiol. 215 49-55 (1968)

(219) POWELL, D.W., MALAWER, S.J. and PLOTKIN.
Secretion of electrolytes and water by the guinea pig small intestine in vivo.
Amer.J.Physiol. 215 1226-1233 (1968)

(220) PRASAD, K.N. and OSBORNE, J.W.
Influence of P-mercapto-ethylenamine mesenteric clamping and pH on intestinal absorption of Fe^{59} in rats.
Proc.Soc.exp.Biol. 114 523-527 (1963)

(221) PRICE, J.B., Mc CULLOUGH, W., PETERSON, L., BRITTON, R.C. and VOORHESS, A.
Increased intestinal absorption result in portal systemic shunting.
Surg.Forum 17 367-368 (1966)

(222) PRICE, J.B., Mc CULLOUGH, W., PETERSON, L., BRITTON, R.C. and VOORHEES, A.
Effects of portal systemic shunting on intestinal absorption in the dog and man.
Surg.Gyn.Obstet. 125 305-310 (1967)

(223) QUASTEL, H.H.
Intestinal absorption of sugars and amino acids.
Amer.J.clin.Nutr. 8 137-146 (1960)

(224) RABINOVITCH, J.
Factors influencing the absorption of water and chlorids from the intestine.
Amer.J.Physiol. 82 279.289 (1927)

(225) REHBOCK, G.
Resorption von o-m-und p-Hydroxybenzoat aus dem dünndarm der Ratte.
Inaug.Diss.Med.Fak. Uni Göttingen (1971)

(226) REUNING, R.H. and LEVY, G.
Effect of complex formation on drug absorption IV. Role of intragastric diffusion in the absorption of coffeine-complexed salicilic acid from the rat stomach.
J.Pharm.Sci. 56 843-847 (1967)

(227) REUNING, R.H. and LEVY, G.
Effect of complex formation on drug absorption VII. Effect of complexation and self-association on the absorption of coffeine.
J.Pharm.Sci. 57 1335-1341 (1968)

(228) REYNOLDS, R.C., ASTILL, B.D. and FASSETT, D.W.
Evaluating the absorption of polymers from the gastro-intestinal tract.
Fd.Cosmet.Toxicol. 10 805-814 (1972)

(229) ROBINSON, J.W.L. and MIRKOVITCH, V.
The recovery of function and microcirculation in small intestinal loops following ischämia.
Gut 13 784-789 (1972)

(230) ROSS, A., RUBIN, A.W. and DEREN, J.
Differential permeability of the proximal and distal rabbit small bowel.
J.Clin.Invent. 51 2414-2419 (1972)

(231) RUIZ-TORREZ, A. and OHLMEYER, J. Die Digoxin-Resorption an der perfundierten Dünndarm-schlinge der Ratte. Arneim.-Forschung 20 522-524 (1970)

(232) SALERNO, R.A., IJIMA, K. and HEALEA, W.V. Extracorporal perfusion of excised sigmoid colon segments. Surg.Gyn.Obstet. 122 767-772 (1966)

(233) SCHANKER, L.S., TOCCO, D.J., BRODIE, B.B. and HOGBEN, A. Absorption of drugs from the rat small intestine. J.Pharmacol. 123 81-88 (1958)

(234) SCHANKER, L.S., BRODIE, B.B. and HOGBEN, A. Absorption of drugs from the stomach in the rat. J.Pharmacol.exp.Ther. 120 528-539 (1957)

(235) SCHAUMANN, W., ZIELSKE, F. und KOHLER, K. ß-Methyl-Digoxin. Speed of absorption in guinea-pigs in comparison to other cardiac glycosides. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 272 32-45 (1972)

(236) SCHEDL, H.P. Use of polyethylenglycol and phenolred as unabsorbed indicators for intestinal absorption studies in man. Gut. 7 159-163 (1966)

(237) SCHEDL, H.P. and CLIFTON, J.A.

Polyvinylpyrrolidone-J^{131} as an indicator of net intestinal water flux: its binding by intestinal mucus.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 110 381-384 (1962)

(238) SCHEDL, H.P., WILSON, H.D. and MILLER, D.L.

Proximal and distal secretory and absorption gradients of the rat small intestine.
Soc.exp.Biol.Med. 129 511-515 (1968)

(239) SCHNELL, R.C. and MIYA, T.S.

Altered absorption of drugs from the rat small intestine by carbonic anhydrase inhibition.
J.Pharm.exp.Ther. 174 177-184 (1970)

(240) SCHOLER, J.F. and CODE, C.F.

Rate of absorption of water from stomach and small bowel of human beings.
Gastroenterology 27 129-154 (1967)

(241) SCHOLTHOLT, J., LOCHNER, W., RENN, H. and SHIRAISHI, T.
Die Wirkung von Noradrenalin, Adrenalin, Isoproterenol und Adenosin auf die Durchblutung der Leber und des Splanchnicusgebietes des Hundes.
Pflügers Arch. 293 129-154 (1967)

(242) SEEBALD, H. and FORTH, W.
Determination of ^{14}C-bumadizone and ^{14}C-phenylbutazone in the systemic blood, the blood of the portal vein, the intestinal lymph and the bile of cats after intrajejunal administration.
Arzneimittel-Forsch. 27 804-809 (1977)

(243) SEIFERT, J., PRÖLS, H., MESSMER, K., BÜCKLEIN, R., LOB, G., MEHNERT, H. and BRENDEL, W.
Concentration and transport of different sugars in the lymph of the thoracic duct and in blood of the portal vein in dogs after enteral and parenteral administration.
Digestion 12 221-231 (1975)

(244) SHANBOUR, L.L., MILLER, J. and CHOWDHURY, T.K.
Effects of alcohol on activ transport in the rat stomach.
Amer.J.dig.Dis. 18 311-316 (1973)

(245) SHEHADEH, Z., PRICE, W.W. and JAKOBSEN, E.
Effects of vasoactive agents on intestinal blood flow and motility in the dog.
Amer.J.Physiol. 216 386-392 (1969)

(246) SHIELDS, R.
The absorption and secretion of fluid and electrolytes by the obstructed bowel.
Brit.J.Surg. 52 (1965)

(247) SHIELDS, R. and CODE, C.F.
Effect of increased portal pressure on sorption of water and sodium from the ileum of dogs.
Amer.J.Physiol. 200 775-780 (1961)

(248) SHIN, C.S., GOVIL, P., TIVITMAHAISON, C., ORCES, H. and ENQUIST, I.F.
Effect of partial constriction of the superior mesenteric artery upon absorption of d-xylose, labeled triolein and labeled albumin.
Surg.Gyn.Obstet. 141 245-247 (1975)

(249) SHINDO, H., KOMAI, T. and KAWAI, K. Studies on the metabolism of d- and l-isomers of 3,4-dihydroxyphenylalanin (DOPA). Mechanism of intestinal absorption of d- and l-DOPA - ^{14}C in rats. Chem.Pharm.Bull. 21 2031-2038 (1973)

(250) SIEBER, S.M., COHN, V.H. and WYNN, W.T. The entry of foreign compounds into the thoracic duct lymph of the rat. Xenobiotica 4 265-284 (1974)

(251) SLADEN, G.E. Perfusion studies in relation to intestinal absorption. Gut 9 624-628 (1968)

(252) SLADEN, G. and DAWSON, A. Clinical methods for measuring gastrointestinal absorption. In: Forth, W., Rummel, W. (Eds.) Pharmacology of intestinal absorption: Gastrointestinal Absorption of Drugs Vol.II, p.819-869. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Pergamon Press, Oxford, (1975)

(253) SMALL, M.D., CAVANAGH, R.I., GOTTLIEB, L., COLON, P. and ZANCHECK, N.
The effect of aminopterin on the absorption of xylose from the rat small intestine.
Amer.J.dig. Dis. 4 700-705 (1959)

(254) SMALL, M.D., FOLEN, V. and MACUS, F.I.
An in vivo method for study of intestinal absorption in the unanesthetized animal.
J.Lab.clin.Med. 69 879-884 (1967)

(255) SMIRNOV, K.V. and BABKINA, O.I.
Effect of hypoxia on the rate of absorption and incorporation of glucose-^{14}C into organs and tissues.
Byull.eksp.biol.Med.70 29-31 (1970)

(256) SMYTH, D.H.
Methods for study of intestinal absorption in vivo.
Meth.med.Res.9 260-272 (1961)

(257) SMYTH, D.H.
Methods of studying intestinal absorption.
Biomembranes 4 A 241-283 (1974)

(258) SOERGEL, K.H.
Intestinal perfusion studies: values, pitfalls and limitations.
Gastroenterology 61 261-263 (1971)

(259) SOERGEL, K.H. and HOGAN, W.J. — On the suitability of poorly absorbed markers as dilution indicators in the gastro-intestinal tract. Gastroenterology 52 1056-1057 (1967)

(260) SOLS, A. and PONZ, F. — A new method for study of intestinal absorption. Ref.esp.Fisiol. 2 238-384 (1946)

(261) SPENCER, R.P. — Mikrovilli and intestinal surface area, an evaluation. (Gastroenterology 41 313-314 (1961)

(262) SPERBER, I., HYDEN, S. and EKMAN, J. — The use of polyethylenglycol as a reference substance in the study of ruminant digestion. Kungl.Lantbrukshögskolans An. 20 337-344 (1953)

(263) SPENCER, P.P., and CHAUDHURI, K. — A continuous monitored recirculating perfusion system for measuring intestinal absorption. Amer.J.dig.Dis. 14 61-66 (1969)

(264) SULLIVAN, M.F. — Absorption from gastrointestinal tract of the rat after x-irradiation. Amer.J.Physiol. 201 1013-1016 (1961)

(265) SUMMERS, R.W. and SCHEDL, H.P. — Effects of tonicity and glucose on intestinal sodium and water absorption in the rat. Scand.J.Gastroenterology 3 376-382 (1968)

(266) SVANVIK, J. — Mucosal blood circulation and its influence on passive absorption in the small intestinum. Acta physiol.scand. 385 1-44 (1973)

(267) SWALLOW, J.H. and CODE, C.F. — Intestinal transmucosal fluxes of bicarbonate. Amer.J.Physiol. 212 717-723 (1967)

(268) SYMONS, L.E.A. and FAIRBAIRN, D. — Pathology, absorption, transport, and activity of digestive enzymes in rat jejunum parasitized by the nematode Nippostrongylus brasiliensis. Fed.Proc. 21 913-918 (1962)

(269) TATSUMI, H., OU, T., YAMAGUCHI, T. and YOSHIMURA, H. — Metabolism of drugs LXXIV. The metabolic fate of nitrofuran derivates (2). Degradation by small intestinal mucosa and absorption from gastrointestinal tract. Chem.Pharm.Bull. 21 191-201 (1973)

(270) TILL, R. and DOWNES, M.
The preparation of tritium-labeled polyethylenglycol and its use as a soluble rumen marker.
Brit.J.Nutr. 19 435-442 (1965)

(271) TOMASINI, J.T. and DOBBINS, W.O.
Intestinal mucosal morphology during water and elctrolyte absorption.
Amer.J.dig.Dis. 15 (1970)

(272) VAN HEERDEN, P., WAGNER, H.N. and KAIHARA, S.
Intestinal blood flow during perfusion of the jejunum with hypertonic glucose in dogs.
Amer.J.Physiol. 215 30-33 (1968)

(273) VAN LIERE, E.J., NORTHUP, D.W. and SLEETH, C.K.
The effect of acute hemorrhage on absorption from the small intestine.
Amer.J.Physiol. 124 102-105 (1938)

(274) VAN LIERE, E.J., NORTHUP, D.W. and STICKNEY, J.C.
The null effect of Hemorrhage on intestinal absorption of chloride in the presence of sulfat.
Proc.Soc.Exp.Biol. 66 260-262 (1947)

(275) VAN LIERE, E.J., NORTHUP, D.W., STICKNEY, J.C. and RICHARD, R.E. Effect of anemic anoxia on absorption of isotonic Mg-sulfat from the small intestine. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 64 62-64 (1947)

(276) VAN LIERE, and SLEETH, C.K. Absorption of sodium chlorid from the small intestine at various degrees of anoxemia. Amer.J.Physiol. 117 309-312 (1936)

(277) VAN LIERE, and VAUGHAN, E. The influence of anoxia on the absorption of sodium chloride and sodium sulfat from the small intestine. Amer.J.Physiol. 129 618-622 (1940)

(278) VARRO, V., BLAHO, G., CSERNAY, L., JUNG, I. and SZARVAS, F. Effect of decreased local circulation on the absorptive capacity of small intestinal loop in the dog. Amer.J.dig.Dis. 10 170-177 (1965)

(279) VARRO, V., SCERNAY, L., BLAHO, G. and SZARVAS, F. A simple method for recording of blood flow and absorption in isolated segments of dog intestine. Amer.J.dig.Dis. 9 138-143 (1964)

(280) VARRO, V., JUNG, I., SZARVAS, F. and CSERNAY, L.
Glucose absorption in relation to ATP content of small intestine mucosa in the dog. Amer.J.dig.Dis. 10 178-182 (1965)

(281) VENHO, V.M.K.
Absorption of morphine, Butylscopolamin, Mecamylamine and phenobarbital from the small intestine of the rat paranol-treated rat in situ. Arzneimittel-Forsch. 25 232-234 (1975)

(282) VERZAR, F. and Mc DOUGAL, E.J.
Absorption from the intestine. 294 Seiten Facsimile of the 1936 edition

(283) WAGNER, J.G.
Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications, Hamilton III. (1975)

(284) WAGNER, J.G. and NELSON, E.
Per cent absorbed time plots derived from blood level and/or urinary excretion data. J.pharm.Sci.52 610-611 (1963)

(285) WALDECK, F.
The intestinal absorption of scopolamin-N-Butylbromide (Buscopan) from isolated loops in conscious rats. Europ.J.Pharmac. 8 108-113 (1969)

(286) WARREN, R. Serosal and mucosal dimensions different levels of the dog's small intestine. J.Anat. 75 425-437 (1939)

(287) WARSHAW, A.L. A simplified method of cannulating the intestinal lymphatic of the rat. Gut 13 66-67 (1972)

(288) WEINER, D.E. and GRIM, E. Kinetics of distribution of D_2O in canine intestinal tissues. Amer.J.Physiol. 211 600-606 (1966)

(289) WESTERGAARD, H. and DIETSCHY, J.M. Delineation of dimensions and permeability characteristics of two major diffusion barriers to passive mucosal uptake in rabbit intestine. J.clin.Invest.54 718-732 (1974)

(290) WILLIAMS, J.H., MAGER, M. and JAKOBSON, E. Relationship of mesenteric blood flow to intestinal absorption of carbohydrates. J.Lab.Clin.Med. 63 853-863 (1964)

(291) WILSON, T.H. Intestinal Absorption, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1962.

(292) WINDMÜLLER, H.G., SPAETH, A.E. and GANOTE, C.E.
Vascular perfusion of isolated rat gut: norepinephrine and glucocorticoid requirement.
Amer.J.Physiol. 218 197-204 (1970)

(293) WINGATE, D.L., SANDBERG, R.Y. and PHILLIPS, S.F.
A comparison of stable and ^{14}C-labeled polyethylene glycol as volume indicators in the human jejunum.
Gut 13 812-815 (1972)

(294) WINNE, D.
Der Einfluß einiger Pharmaka auf die Darmdurchblutung und die Resorption tritiummarkierten Wassers aus dem Dünndarm.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak.exp.Path. 254 199-224 (1966)

(295) WINNE, D.
Der Einfluß der Durchblutung auf die Wasser- und Salzresorption im Jejunum der Ratte.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 265 425-441 (1970)

(296) WINNE, D.
Analytische Probleme in der Pharmakokinetik der enteralen Resorption.
Fresenius'Z. analyt.Chem.252 S6-S7 (1970)

(297) WINNE, D. Die Pharmakokinetik der Resorption bei Perfusion einer Darmschlinge mit variabler Durchblutung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 268 417-433 (1971)

(298) WINNE, D. The influence of blood flow and water net flow on the absorption of triated water from the jejunum. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 272 417-436 (1972)

(299) WINNE, D. The discrepancy between the accumulation of L-phenylalanin in the intestinal wall and the appearance rate in the blood. FEBS letters 27 94-96 (1972)

(300) WINNE, D. The influence of blood flow on the absorption of L- and D-phenylalanine from the jejunum of the rat. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 277 113-138 (1973)

(301) WINNE, D. The influence of unstirred layers on intestinal absorption. In: Intestinal Permeation, p. 58-64, Excerpta Medica, Amsterdam (1977)

(302) WINNE, D. Blood flow in intestinal absorption models. J.Pharmacokin.Biopharm.6 55-78 (1978)

(303) WINNE, D. The permeability coefficient of the wall of a villous membrane. J.math.Biol.6 95-108 (1978)

(304) WINNE, D. und OCHSENFAHRT, H. Die formale Kinetik der Resorption unter Berücksichtigung der Darmdurchblutung. J.theoret.Biol. 14 293-315 (1967)

(305) WINNE, D. und REMISCHOVSKY. Der Einfluß der Durchblutung auf die enterale Resorption nicht dissoziabler Substanzen. Naunyn-Schmiedeber's Arch. 266 476-477 (1970)

(306) WINNE, D. und REMISCHOVSKY. Der Einfluß der Durchblutung auf die Resorption von Harnstoff, Methanol und Äthanol aus dem Jejunum der Ratte. Naunyn-Schiedeberg's Arch. 268 392-416 (1971)

(307) WOOD, H.E. The surface area of the intestinal mucosa in the rat and in the cat. J.Anat. 78 103-105 (1944)

(308) WORNING, H. and ANDRUP, E. Experimental studies on the value of the reference substances polyethylene glycol, bromsulphtalein and ^{51}Cr as indicators of the fluid content in the intestinal lumen. Gut 6 487-493 (1965)

(309) YOUNOSZAI, M.K. and SCHEDL, H.P. Intestinal amino acid transport and tissue concentrations in diabetes. Amer.J.Physiol. 223 828-831 (1972)

(310) ZATZMANN and MOORE. Time to achieve steady-state luminal glucose concentration during intestinal lavage. J.appl.Physiol. 25 95-97 (1968)

Herrn Professor
Dr. med. Dietrich Winne

gilt mein aufrichtiger Dank für die
freundliche Überlassung des Themas
und für seine stete und großzügige
Unterstützung der Arbeit

L e b e n s l a u f

Als dritter Sohn des Landwirts Friedrich Buntz und seiner Ehefrau Luise, geb. Bühler, wurde ich am 24. April 1950 in Halzhausen, Kreis Ulm, geboren.

Im Juni 1969 legte ich am Kepler-Gymnasium in Ulm die Reifeprüfung ab.

Nach meinem Wehrdienst studierte ich 1972/73 zwei Semester Chemie an der Universität Stuttgart.

Im Sommersemester 1973 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Medizinstudium.
1975 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, 1976 den ersten Teil und im März 1978 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung.

Nach dem Praktischen Jahr im Katharinenhospital Stuttgart (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen) legte ich am 22. 10. 1979 den dritten Teil und damit die ärztliche Prüfung erfolgreich ab.